

ANALES
de la
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS



2012

VOLUMEN XX

Número 20

***ANALES DE LA
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS***



2012

VOLUMEN XX

Número 20

**Los trabajos de este volumen corresponden
a los originales y correcciones efectuadas
por los propios autores**

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS

Dirección: C/ Maestro Ripoll, 8

Teléfono: 915 611 799

28006 MADRID

www.racve.es

racve@racve.es

ISSN: 1135-2795

Depósito legal: M. 10.260-1995

CONSEJO EDITORIAL

Presidente de la RACVE

Dr. Arturo Ramón Anadón Navarro

Vice-Presidente de la RACVE

Dr. Francisco Antonio Rojo Vázquez

Secretario General de la RACVE

Dr. Salvio Jiménez Pérez

Bibliotecario

Dr. Amalio de Juana Sardón

Vocal 1.º

Dr. Luis Moreno Fernández Caparros

Vocal 2.º

Dr. Miguel Ángel Aparicio Tovar

Sección 1.^a

Dr. Leopoldo Cuéllar Carrasco

Dr. Guillermo Suárez Fernández

Sección 2.^a

Dr. Elías Fernando Rodríguez Ferri

Sección 3.^a

Dr. Francisco Tortuero Cosialls

Sección 4.^a

Dr. Antonio R. Martínez Fernández

Dr. Carlos Barros Santos

Sección 5.^a

Dr. Miguel Ángel Vives Vallés

ANALES DE LA
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS

VOL. XX	2012	Núm. 20
---------	------	---------

SUMARIO

Pág.

Conferencias:

- «Desafíos y respuestas de la sanidad animal. Por dónde vamos». Excmo. Sr. D. Elías F. Rodríguez Ferri (24-10-2011).....
- «Presente y futuro del cerdo ibérico: Mejoras en el sistema productivo y sanitario». Prof. Dr. Juan Anselmo Perea Remujo (14-11-2011)
- «Ramón y Cajal, Del Río Hortega y Abelardo Gallego (y las Cátedras de Patología General y Exploración Clínica con Histología y Anatomía Patológica de 1922)». Excmo. Sr. D. Paulino García Partida (19-12-2011).....
- «Polifenoles de la dieta como potenciales agentes anticancerígenos». Dra. Sonia Ramos Rivero (6-2-2012)
- «Inmunonutrición: Una materia transversal y emergente». Dra. Ascensión Marcos Sánchez (20-2-2012)
- «¿Quo vadis Neurocirugía». Prof. Dr. Gregorio Rodríguez Boto (27-2-2012)

«La acrilamida como un nuevo contaminante químico en el proceso de alimentos». Dr. Francisco José Morales Navas (12-3-2012)	
«Empleo de nitratos y nitritos en la industria cárnica». Dr. José Carballo Santaolalla (16-4-2012)	
«Nuevas aproximaciones científicas en la evaluación de los riesgos de las sustancias químicas y su utilización en la protección de la salud y el medio ambiente». Excmo. Sr. D. José Vicente Tarazona Lafarga (23-3-2012).....	
«Enzimas en alimentación aviar: Novedades y aplicación práctica». Dr. Ricardo Martínez-Alesón Sanz (7-5-2012)	
«¿Carne para todos?» Prof. Dr. Antonio Muñoz Luna (21-5-2012)	
«Sanidad animal y comercio exterior». Excmo. Sr. D. Quintiliano Pérez Bonilla (28-5-2012)	
«Características terapéuticas de las células madre mesenquimales». Prof. Dra. M. ^a Mercedes Sánchez de la Muela (11-6-2013) .	
«Aplicación de las células madre (CMM) en problemas articulares de los pequeños animales». Prof. Dra. Paloma García Fernández (11-6-2012).....	
«Gastón Ramón (1886-1973). El veterinario que revolucionó la medicina preventiva». Dr. Juan Alberto Galán Torres (24-9-2012)	
«Contribución de la Veterinaria Militar al desarrollo de las ciencias de la salud, periodo 1762-2012». Excmo. Sr. D. Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós (1-10-2012).....	
Memoria Actividades Académicas. Curso 2010-2011	
Memoria Actividades Académicas. Curso 2011-2012	

DESAFÍOS Y RESPUESTAS DE LA SANIDAD ANIMAL. POR DÓNDE VAMOS

Discurso de apertura del curso

EXCMO. SR. D. ELÍAS F. RODRÍGUEZ FERRI

Académico de Número de la RACVE

24 de octubre de 2011

El escalado progresivo de la población humana, que puede alcanzar los 9.500 millones de habitantes para el 2050 establece la necesidad de un aumento sustancial de los censos de animales productores de alimentos, lo que supone, por añadidura, numerosas modificaciones más, estructurales y no estructurales. Aunque resulta muy difícil hacer previsiones, sin duda éstas ocuparán a nuestros hijos en las próximas décadas. En cualquier caso, los animales no son solo fuente de alimentos, pues forman con el hombre un todo indivisible, ocupando el supernicho ecológico que representa la Tierra, con interacciones imprescindibles. Este panorama obliga a conocer cuanto afecta de forma positiva y negativa a su existencia, pues directa o indirectamente, condicionan la vida del hombre.

La Veterinaria cumple, en la actualidad, funciones muy relevantes para la Sociedad, todas ellas claramente interrelacionadas: Sanidad Animal y Salud Pública, Biomedicina, Producción Animal, Seguridad y Tecnología de la Producción Alimentaria, y Bienestar Animal y Medio

Ambiente. La Sanidad Animal se ocupa del estudio de los procesos infecciosos que afectan a la salud de los animales, incluyendo sus causas, sus consecuencias y los procedimientos relacionados con su prevención, control y erradicación. Antes del nacimiento de la Microbiología y Parasitología, como ciencias, formaba parte de la Medicina Veterinaria integral, pero a finales del siglo XIX, los avances derivados de los trabajos de Pasteur y Koch y sus respectivas escuelas, proporcionaron a la Sanidad Animal un cuerpo de doctrina propio y se establecieron vínculos entre la Sanidad Animal y la Salud Humana. Precisamente la moderna Veterinaria surge al tiempo de creación de las Escuelas de Veterinaria, para luchar contra las epidemias, con la peste bovina como objeto central de la misma; en aquella época, los veterinarios que surgían de las aulas eran inmediatamente enviados allí donde las epidemias hacían estragos, con el fin de organizar su lucha.

Con ocasión de la gripe aviar por el virus influenza H5N1 y el riesgo de pandemia ha renacido ahora la antigua propuesta de integración de la Salud Pública y Sanidad Animal, en particular en materia de zoonosis, bajo el lema «Un Mundo, Una Salud». En relación con ello hemos asistido en los últimos años, con cierta regularidad, a la emergencia de enfermedades infecciosas con potencial pandémico, la mayoría de las cuales, fueron zoonosis; de hecho, más del 61% de los patógenos humanos reconocidos, son de origen animal, cifra que todavía elevan algunos autores. En la actualidad, la interrelación de los dominios de Salud y los riesgos de las zoonosis demandan una interacción más transversal entre Sanidad Animal y Salud Pública, esta es la idea que se reclama desde 2003, cuando la detección, prevención y control de la gripe aviar se convirtió en una especie de cruzada de la que surgió el «Programa Mundial sobre Influenza Aviar», que estableció un precedente significativo para el control de las enfermedades emergentes. La iniciativa, que reconoce las interconexiones entre la salud humana, animal y ambiental puede definirse como una estrategia mundial para ampliar las colaboraciones y comunicaciones interdisciplinarias en todos los aspectos de la salud referidos al hombre, los animales y el ambiente.

La cuestión, sin embargo, no es nueva. Ya en la mitología griega el centauro Quirón, que conocía las artes de la curación, las aplicaba tanto al hombre como a los animales. Quirón fue un claro precedente

del médico y veterinario y por ello representa el símbolo de la unidad, pues actuó como médico, veterinario y naturalista y además compartió su sabiduría con sus discípulos Esculapio y Melampo. A lo largo de la Historia otros hitos relacionan las dos Medicinas, como la intervención de Giovanni Maria Lancisi, médico del Papa Clemente XI, que fue encargado de llevar a cabo un estudio sobre la peste bovina, o Rudolf Virchow, el primero en utilizar el término «zoonosis», quien afirmó que «entre la Medicina Humana y Animal, no deberían existir líneas divisorias». En 1964, Calvin Schwabe, reconocido como el fundador de la Epidemiología Veterinaria, acuñó el término «Una Medicina» para expresar la interrelación existente entre la salud humana y la animal y, finalmente, en 1975, la FAO, OIE y OMS firmaron un informe conjunto titulado «La contribución de la Veterinaria a la práctica de la Salud Pública» que estableció el concepto de Salud Pública Veterinaria, como un área de cooperación, sin duda el embrión de lo que, años más tarde, se convertiría en la plataforma para respuesta internacional frente a la peste aviar.

DESAFÍOS ACTUALES DE LA SANIDAD ANIMAL

El objetivo de la Sanidad Animal es, globalmente, la erradicación de las enfermedades infecciosas de los animales. Como lograr esto es, simplemente, una utopía, la Sanidad Animal se plantea también otras alternativas, compatibles con la idea final de lo posible. En cualquier caso, simplemente la dimensión del hecho supone ya un concepto limitante, condicionado por el alto número de variables que entran en juego. Dado que los retos que supone alcanzar el objetivo son numerosos, se exige de sus ejecutores preparación, conocimiento, medios tecnológicos, capacidad de trabajo e integración en equipo, una buena dosis de generosidad y entrega y, por encima de todo, una gran vocación.

El conocimiento de los agentes que causan las enfermedades infecciosas es imprescindible; solo cuando a finales de siglo XIX comenzó a descifrarse la existencia de microorganismos en su origen, pudo sentarse las bases sobre las que desarrollar después el diagnóstico y la lucha. En la actualidad, el desafío se mantiene para conocer con el mayor detalle posible todo lo que de forma directa o indirectamente se

relaciona con la enfermedad y la dinámica de su actuación. En cualquier caso, la enfermedad es una consecuencia de la compleja interacción entre un hospedador susceptible y un agente dotado de capacidad para establecerse en él y producirle daño. Por esta razón es preciso conocer en qué bases asientan la susceptibilidad o la resistencia a un patógeno, cómo puede mejorarse la segunda o disminuir la primera y de qué manera se desarrolla el proceso que, al final, justifica el cuadro clínico. En lo primero, uno de los desafíos de la Sanidad Animal tiene que ver con resolver el enigma que relaciona los patógenos con sus hospedadores. ¿qué hace que los agentes patógenos sean tan diferentes en lo que a disponibilidad de hospedadores se refiere?, ¿qué diferencias definen un patógeno de hospedador único, de otro múltiple? ¿existen razones de ventaja evolutiva en alguno de los casos? ¿qué razones justifican la resistencia? ¿la resistencia es una condición estable o inestable? Como se ve, son muchas las preguntas y escasas las respuestas.

Otro de los desafíos de la Sanidad Animal se relaciona con el desarrollo de la epidemiología y la aplicación de su método en la vigilancia y el control. A los inconvenientes que supone el comercio internacional, los viajes o los mercados, como elementos facilitadores de la transmisión, se añade ahora el cambio climático, que está cambiando los patrones epidemiológicos tradicionales de muchas enfermedades. El desarrollo de sistemas de vigilancia apoyados en marcadores centinelas, por ejemplo, debe anticipar la presencia de la enfermedad, antes de la aparición de un foco.

La Sanidad Animal debe incorporar los instrumentos y métodos que ponen a su disposición las nuevas tecnologías, para llevar a cabo sus fines. El diagnóstico, que es el primer paso que denuncia la enfermedad, debe ser rápido y certero y, en la medida de lo posible, integrar la mayor información para asegurar el dictamen. Un retraso puede suponer un desastre incontrolable, pero también un diagnóstico equivocado y la adopción de medidas que no se correspondan con la causa, conduce a idéntico resultado. El laboratorio es insustituible, porque su capacidad de acierto se basa en datos objetivos, que deben ser interpretados correctamente. El desafío de la Sanidad Animal es el desarrollo de métodos sensibles, específicos, rápidos y adaptables, capaces de llevar a cabo, con rigor y certeza, el mayor número de estudios en el menor tiempo

posible. Las técnicas moleculares, son la respuesta de mayor autoridad en la actualidad, sin despreciar otros métodos.

Por último, diagnosticado un proceso, se impone su control y eliminación y en lo sucesivo, su prevención; este es, también, un campo crítico para la Sanidad Animal. La Vacunología se ocupa del diseño, estudio y producción de vacunas y nació en relación directa con la Sanidad Animal y con ella continua. Las vacunas contra la rabia, el carbunco, el cólera aviar o el mal rojo porcino, dan testimonio de ello, igual que las vacunas inactivadas, los toxoides o los adyuvantes. Estos y otro sinfín de aportaciones más, han puesto en manos de la Ciencia Médica y Veterinaria un instrumento decisivo en la lucha contra las enfermedades infecciosas. La prueba está que en la extinción de la viruela (oficialmente el 9 de diciembre de 1979) y la peste bovina (2011), las dos únicas enfermedades en los que se ha logrado tal propósito, el uso de vacunas fue decisivo.

Nuevos métodos de atenuación mediante técnicas de ingeniería genética para la obtención de vacunas más eficaces y seguras, el diseño de vacunas marcadas, vacunas de subunidades, recombinantes o vacunas de ácidos nucleicos y el desarrollo de nuevos adyuvantes, constituyen alguno de los retos más significativos de la Sanidad Animal actualmente.

En el campo de la sueroterapia, un recurso de gran tradición en Sanidad Animal, las novedades surgieron también progresivamente, desde la purificación de inmunoglobulinas y el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, a lo que se ha sumado en la actualidad la posibilidad de producir anticuerpos recombinantes y aptámeros.

RESPUESTAS

Las posibilidades de control y erradicación están condicionadas al diagnóstico y la lucha. Entre las herramientas al alcance de la Sanidad Animal para lograr este propósito, el recurso principal depende hoy de la Biotecnología. De hecho, ahora mismo es ya difícil entender el presente y mucho menos el futuro de la Sanidad Animal, incluso de la Ciencia Veterinaria, sin su concurso.

El término «Biotecnología» fue utilizado por primera vez en 1919, aunque su desarrollo se produjo cuando se incorporaron al trabajo técnicas del ADN recombinante. La Ingeniería Genética hizo de la Biotecnología una ciencia principal desde el punto de vista científico permitiendo una nueva Revolución Biológica. En esencia supone el uso de sistemas biológicos y organismos vivos o derivados para la creación o modificación de productos o procesos. Se apoya en métodos y técnicas derivadas de la biología y genética molecular y celular, microbiología, parasitología, inmunología, bioquímica o epidemiología, que pueden ser utilizadas donde quiera que se utilicen microbios o células.

La Sanidad Animal posee un enorme atractivo para el desarrollo y aplicación de los recursos generados por la Biotecnología, que a través de la Genómica, Proteómica, Transcriptómica y Bioinformática ha propiciado un impulso tecnológico determinante en la investigación. Según la Asociación Española de Bioempresas este sector integró en 2009 a 1.095 empresas con actividades en Biotecnología, con una plantilla que llegó a 150.000 empleados y una cifra de negocios de 53.000 millones de euros. Dominan las empresas del sector alimentario (42%) seguidas de las aplicaciones en salud humana (38%) y en tercer lugar se sitúa el grupo de empresas con actividad en Sanidad Animal, junto con otras.

La OCDE ha definido la Biotecnología como «la aplicación de los principios científicos y de la ingeniería, al procesamiento de materiales por agentes biológicos, para proveer bienes y servicios». En España, la Biotecnología es considerada prioridad estratégica en el actual Plan Nacional de I+D+i en el que se define como «uno de los factores clave de la revolución de la economía basada en el conocimiento, que condiciona el éxito de cualquier estrategia que se proponga mejorar la salud de los ciudadanos, la mejora de la producción agraria, la alimentación o las tecnologías de la producción, entre otras.

I. DIAGNÓSTICO

Los avances tecnológicos que han permitido el desarrollo del diagnóstico, son numerosos. Después de que en 1944 se demostrara que el ADN era el material genético y en 1953 la estructura de la doble

hélice, en 1960 se descubrió la enzima polimerasa, que define el sitio de comienzo de la síntesis del ADN. A partir de aquí, los acontecimientos se sucedieron vertiginosamente, hasta la secuenciación del genoma de la primera bacteria en 1997 y del genoma humano en 2001.

El descubrimiento de la renaturalización del ADN, en 1961, después de su desnaturalización por calentamiento, es el origen de las técnicas de hibridación. La utilización de enzimas que cortan el ADN en secuencias palindrómicas específicas, que en la naturaleza protege a las bacterias de infecciones por fagos, permitió obtener y estudiar fragmentos de ADN, lo que unido al descubrimiento de enzimas capaces de unir fragmentos separados, condujo a estudios de recombinación *in vitro* y dio origen a la Tecnología del ADN recombinante, es decir, a la Ingeniería Genética o lo que es lo mismo, a la Biotecnología Moderna.

1. Diagnóstico molecular

Con carácter general la detección de material genético de un microorganismo en muestras clínicas, indica su presencia en el momento de obtenerlas, pero no puede asegurar que el microorganismo en cuestión estuviera activo. La detección de ARNm, si que indica, sin embargo, que el microorganismo de procedencia, esta metabólicamente activo. En cualquier caso la detección molecular permite identificar una infección de forma directa, sin cultivo, lo que supone siempre una gran ventaja y evita riesgos.

Las técnicas modernas de detección del ADN, base del diagnóstico molecular, se fundamentan en descubrimientos realizados en los últimos 30 años. Sobre la hibridación, que permite organizar una doble hélice estable en combinaciones de ADN, ARN o mixtas, varios desarrollos mediante electroforesis condujeron a los métodos Southern, Northern y Westernblot y en 1985 a la descripción de la reacción en cadena de la polimerasa, realizada por Mullis, una metodología que permite detectar cantidades mínimas de ADN o de ARN en muestras de cualquier origen. En el diagnóstico la PCR permite la detección de tan solo 10 ó 50 copias de ADN problema en una muestra y ello sin condiciones especiales de mantenimiento. Entre las numerosas variaciones

disponibles en la actualidad, la PCR en tiempo real o PCR cuantitativa es posiblemente la opción de mayor rendimiento. También se considera la metodología más moderna para el estudio de la expresión génica (junto a los «microarrays») proporcionando una medida del nivel de transcripción correspondiente a la secuencia de los «primers» utilizados.

Un «microarray» es un dispositivo basado en la hibridación molecular, que consiste en series de matrices ordenadas espacialmente, con ligandos inmovilizados en puntos concretos o en una matriz sólida. La miniaturización permite el anclaje, en unos pocos centímetros, de cientos o miles de «spots» de oligonucleótidos, alineados en filas y columnas, cada uno de los cuales se corresponde con una secuencia específica. De ordinario se utilizan entre 5.000 y 8.000 sondas, aunque se pueden alcanzar 20.000 y hasta 60.000 en un único soporte. Aunque habitualmente se asocian al estudio del ADN, también se puede aplicar el estudio de proteínas o carbohidratos y constituye una auténtica revolución; su importancia en el diagnóstico, se prevé tan importante como lo es ahora la PCR. En la práctica permite estudiar la mutación de un gen, la presencia de genes de virulencia o su expresión y llevar a cabo el genotipado y secuenciación de genes, en agentes patógenos. Las potencialidades en Sanidad Animal son enormes y en función de la gran cantidad de información disponible, procedente sobre todo, de experimentos científicos, se está generando un nuevo tipo de «software» analítico muy útil. Su uso se adapta, por ejemplo, a la investigación de enfermedades de etiología desconocida, de enfermedades en las que puede estar presente más de un patógeno y cuando se precisa la subtipificación.

En el estudio de proteínas la electroforesis bidimensional y la espectrometría de masas son los métodos de mayor aceptación. La electroforesis bidimensional permite separar mezclas complejas de proteínas informando sobre el estado de la enfermedad, los efectos de una terapia determinada o la presencia de mutaciones; la tecnología DIGE (electroforesis diferencial en gel) es actualmente la más eficaz por su fiabilidad estadística al estudiar muestras del mismo gel utilizando réplicas biológicas y fluoróforos que le proporcionan gran sensibilidad y rango lineal. La espectrometría de masas es una técnica analítica que identifica moléculas de forma rápida, fiable y con alto rendimiento; permite conocer las proteínas codificadas por un genoma y obtener

«huellas peptídicas digitales» o tandem MS, con las que se identifica una molécula exacta por comparación con las generadas teóricamente a partir de bases de datos; también puede utilizarse para identificar secuencias de ADN permitiendo un análisis rápido y automatizado de productos de PCR. Hace uso de un espectrofotómetro tipo MALDI-TOF/TOF, que utiliza una técnica de desorción/ionización láser asistida por matriz y un detector de iones.

Dos desarrollos de gran interés diagnóstico en Sanidad Animal, estan representados por los biosensores y los bioindicadores bioluminiscentes. Los primeros son un dispositivo de análisis que convierte una señal biológica en eléctrica para lo que utiliza un bioreceptor formado moléculas de reconocimiento (anticuerpos, enzimas, ácidos nucleicos o componentes celulares), que responden a procesos biocatalíticos, inmunológicos y genómicos que constituyen el biomarcador (esto es, la sustancia o señal que se detecta). Los biosensores representan un campo con una tasa de expansión impresionante, estimada en más del 60% anual, en su mayoría dependiente de la industria de la salud humana (en la diabetes, los biosensores de glucosa), aunque puede aplicarse a la vigilancia de alimentos, del medio ambiente o Sanidad Animal. En la actualidad, algunas compañías intentan ya comercializar esta tecnología en el campo veterinario, incluyendo biosensores para la detección de *E. coli* 0157:H7 y otros. El inconveniente es su coste.

Los CIBBS (bioindicadores bioluminiscentes) son dispositivos que utilizan «chips» diseñados para recoger señales emitidas por bacterias modificadas por manipulación genética, que emiten luz en presencia de contaminantes. La enzima que cataliza la reacción luminiscente es una luciferasa, una enzima aislada de bacterias u hongos. Los genes responsables constituyen bioindicadores («bioreporters») de tal modo que ante un producto químico o un agente biológico dispuesto en su ambiente, responden emitiendo luz. En el sistema de la luciferasa los genes de la reacción bioluminiscente se utilizan en la construcción de («bioreporters») que emiten luz verdosa y se han incorporado en diversos («arrays») en sistemas de seguimiento de infecciones por agentes patógenos en ratón, por ejemplo, de *S. Typhimurium*. Además se incluye también el sistema Aequorin y el de la proteína verde fluorescente, estos

últimos basados en una fotoproteína de la medusa *Aequorea victoria*, utilizada en la detección de bacterias patógenas y virus.

La Nanotecnología representa la ciencia de los sistemas a escala nanométrica. Las aplicaciones ya comenzaron a comienzos de los 2000 y no han dejado de crecer. En Sanidad Animal se han propuesto varios tipos de aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, mediante la inoculación de «puntos cuánticos», nanocristales que pueden unirse a proteínas presentes en la superficie de las bacterias patógenas y que cuando se excitan con luz ultravioleta emiten colores que revelan su presencia.

2. Diagnóstico basado en el estudio de la respuesta inmune

La aplicación de la respuesta inmune al diagnóstico de individuos enfermos se inició a finales del siglo XIX, con la reacción de Wasserman para el diagnóstico de la sífilis. Tal vez el desarrollo de mayor interés en los últimos años esté representado por la prueba ELISA, descrita en 1971 por Engvall y Perlmanm, que puede definirse como una reacción inmuno-enzimática, en la que un antígeno se fija a una superficie y sobre él se aplica un anticuerpo conocido, ligado a una enzima. Si el anticuerpo se corresponde con el antígeno, la enzima permanece en el soporte y al añadir su sustrato produce color, que se mide. Posee numerosas aplicaciones en el diagnóstico, la determinación de antígenos en alimentos (alérgenos, por ejemplo), en toxicología, etc. Existen numerosas variantes, tanto para detectar antígenos como anticuerpos y su eficacia depende de la disponibilidad de buenos reactivos.

Una variante denominada «inmuno-PCR», une al poder de amplificación de la PCR la versatilidad del ELISA permitiendo mejorar la capacidad de detección entre 100 y 10.000 veces. Los avances derivados de la nanotecnología están haciendo de esta técnica un método de elección para el diagnóstico, en particular allí donde se precisa un análisis ultrasensible de proteínas, antígenos, anticuerpos o citoquinas. Se ha propuesto como un método conveniente para la detección de bacterias y virus incultivables y en el caso de infecciones latentes, en el seguimiento de enfermedades autoinmunes y después de programas de vacunación, en el hombre. Se ha utilizado en infecciones por rota-

virus, norovirus, hantavirus, influenza, *S. aureus*, estreptococos, etc., y en priones, aunque en la mayor parte de los casos, experimentalmente. Es una técnica de grandes perspectivas en la que todavía se necesitan más estudios para profundizar en su conocimiento. En relación con la Sanidad Animal apenas se han publicado datos, aunque tendría interés en enfermedades producidas por agentes de difícil cultivo o incultivables y en la identificación de reservorios, en especial en zoonosis.

Por último, en lo que a diagnóstico se refiere, la citometría de flujo mide las características de dispersión de la luz y la fluorescencia, después de hacer pasar una fuente luminosa sobre una suspensión celular. Está considerada en la actualidad uno de los métodos de análisis celular más relevantes. En infecciones, mide las características físicas y químicas de bacterias en suspensión en microsegundos, permitiendo obtener información sobre la pureza de una población en pocos minutos. Se aplica en estudios de patogénesis, analizando parámetros que se influyen en la infección o en la respuesta, particularmente en subpoblaciones de linfocitos. En Sanidad Animal, las descripciones son todavía escasas, por ejemplo, se ha aplicado a la detección de micoplasmas en leche, en estudios de patogénesis (*M. gallisepticum*, *B. melitensis* y *B. ovis*), en infecciones latentes por *Chlamydophila pecorum* y *Ch. abortus*, o de la respuesta a la vacunación (Glässer o tularemia). En infecciones por virus, se ha utilizado en infecciones por circovirus y en PRRS.

II. EXPRESIÓN GÉNICA Y PATOGÉNESIS

En el curso de la infección, los agentes patógenos deben lograr acceder, persistir y multiplicarse dentro del hospedador, para lo cual necesitan disponer de factores que rompa el equilibrio fisiológico de éste último, le producen daño y a ellos les permite evadir el sistema inmune y adquirir los nutrientes necesarios. La patogénesis busca comprender de qué forma interactúan los patógenos con sus hospedadores para causar enfermedad, conociendo qué genes se requieren y cómo cambia su expresión durante la infección.

Los estudios de genómica comparada entre cepas virulentas y no virulentas de la misma especie proporcionan una información valiosa

sobre los mecanismos de adquisición y evolución de la virulencia. Los «microarrays» de ADN han facilitado la identificación de determinantes de virulencia, genes de la susceptibilidad y los que se activan o se reprimen durante la infección. En estos estudios es crítica la disponibilidad de mutantes isogénicos y las correspondientes pruebas de virulencia. La PCR de análisis de genoma completo permite también analizar y comparar genes de cepas secuenciadas con los de otros aislados de la misma especie o de cepas estrechamente relacionadas.

La Transcriptómica estudia y compara el conjunto de genes que se están expresando en un momento dado y que constituyen el fenotipo molecular. A fin de obtener una perspectiva global de la expresión deben cuantificarse todos los transcritos simultáneamente, lo que requiere de un formato de ensayo que sea a la vez selectivo y sensible y que se pueda realizar por muestreo directo de secuencias de una fuente de poblaciones de ARN, de librerías de ADNc o mediante «microarrays». Los primeros estudios de expresión génica a gran escala implicaron el muestreo de secuencias marcadas de librerías de ADNc. En 1995 Veculescu *et al.*, propusieron una técnica de análisis seriado de la expresión génica que implica la generación de secuencias marcadas muy cortas (de 9 a 14 nucleótidos) denominadas «SAGE tags» (etiquetas de análisis seriado de expresión de genes) que se unen en largos concatámeros que primero se clonan y, después, se secuencian. En los últimos años han proliferado las aplicaciones del método en Sanidad Animal, por ejemplo, en el estudio del virus del PRRS sobre los macrófagos alveolares porcinos o en la infección por el virus de la diarrea vírica, sobre células endoteliales.

Para analizar las mezclas complejas de proteínas se puede utilizar la separación por electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida y la identificación por espectrometría de masas, incluyendo MALDI-TOF. También se puede utilizar una tecnología multidimensional que separa los péptidos por cromatografía líquida e identifica también por MALDI-TOF.

Algunos autores consideran que los «arrays» forman parte de la proteómica; en cualquier caso, se utilizan en ella para comparar niveles de transcritos y proteínas y para identificar las interacciones proteína-proteína. Los «arrays» de proteínas son mucho más complejos que los

«microarrays» de ácido nucleicos y pueden construirse inmovilizando las moléculas de prueba que incluyen anticuerpos, péptidos o aptámeros. Su uso para analizar las bacterias patógenas promete avances muy importantes, pero todavía no existe ningún ejemplo de un análisis global de expresión de la proteína de un patógeno en crecimiento en su hospedador natural o en un modelo. Los «microarrays» han revolucionado el análisis de la expresión de genes de la totalidad del genoma de células y microorganismos y han abierto una vía del máximo interés para el estudio de la patogenia de las enfermedades. Este tipo de pruebas que permiten el análisis simultáneo de centenares o miles de marcadores en una única muestra, serán una exigencia en la atención de pacientes humanos o de animales de alto valor o en el caso de zoonosis emergentes, en las que tiene un interés extraordinario la identificación de biomarcadores. En cualquier caso será necesario un estándar global de estas tecnologías, dada su variabilidad.

III. EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de los agentes de enfermedades entre animales y su control, es una cuestión clave en la epidemiología, igual que lo es definir y prevenir los tipos de contacto que llevan a la primera transmisión. Para su estudio se impone el uso del método epidemiológico, asentado en bases científicas, evitando su uso indebido como barrera artificial al comercio. Las medidas sanitarias se apoyan en la vigilancia y el análisis de riesgo y en una y otro, la aportación de nuevas tecnologías, principalmente moleculares, sobre todos los elementos que concurren en la aparición de las enfermedades, es inexcusable. En la vigilancia, tanto la capacidad de detección como la disponibilidad de métodos capaces de diferenciar con rapidez y rigor entre aislados, es esencial. En los últimos años, los avances derivados del conocimiento del genoma microbiano, han proporcionado la base para el desarrollo del concepto de Epidemiología Molecular, que ha incorporado técnicas epigenéticas y ómicas, que permiten profundizar en la dinámica de las enfermedades. Por otra parte, el análisis filogenético de las secuencias genómicas amplificadas brinda información inédita sobre los agentes patógenos y su evolución, y resulta muy útil para llevar a cabo estudios de caracterización genotípica y epidemiología. La evidencia de que a

lo largo de la evolución se han producido intercambios genómicos por transferencia horizontal de genes, fragmentos e islas genómicas y de patogenicidad, está permitiendo redefinir el concepto actual del mundo microbiano, así como su clasificación y sistemática. La tipificación permite reconocer brotes, detectar fuentes de infección o reconocer cepas virulentas, siendo la base de la Vigilancia Epidemiológica; sobre sus resultados se adoptan decisiones, se modifican criterios o se suspenden medidas acordadas sobre datos poco sólidos.

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de métodos para la detección, identificación y caracterización microbiana, basados en el estudio de marcadores genéticos, comparando la composición de los ácidos nucleicos de dos o más microorganismos de prueba, lo que permite reconocer la posible relación entre aislados y lo contrario, independientemente de su pertenencia a la misma especie, género o familia. Los métodos disponibles pueden incluir el análisis de plásmidos o de fragmentos de restricción y detección de secuencias específicas, macrorrestricción, amplificación de secuencias por PCR, secuenciación, el perfil de hibridación de múltiples secuencias, etc. Opciones como el estudio de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción o la electroforesis en gel, de campo pulsante, igual que la PCR y una gran variedad de métodos derivados, se utilizan con este propósito. En cualquier caso, la eficacia de un marcador molecular se relaciona con la tipabilidad, reproducibilidad, estabilidad y poder discriminatorio.

IV. VACUNAS

La vacunación ha sido durante muchos años un instrumento poderoso (a veces el único) en la lucha contra las enfermedades infecciosas. En Sanidad Animal ha representado un valiosísimo papel en el desarrollo de la ganadería moderna, permitiendo el control de enfermedades por bacterias y, sobre todo, por virus, sobre los que los antibióticos carecen de efecto. El campo de la vacunación frente a enfermedades parasitarias está, en la actualidad, en pleno auge, con un interés extraordinario, sobre todo en el caso de protozoos, pero también en otros grupos de parásitos. El mundo de los animales salvajes no es ajeno a estos éxitos

como lo prueba por ejemplo el caso de la vacunación de zorros frente a la rabia en Europa.

Las vacunas veterinarias suponen aproximadamente el 23% del mercado global de la industria de Sanidad Animal, con una tendencia creciente, debido a los nuevos avances tecnológicos, a la descripción de resistencias antibióticas y a la emergencia y reemergencia de enfermedades y a nuevos desarrollos en enfermedades crónicas y alergias. Aparte de la mejora en salud y productividad en los animales, las vacunas veterinarias poseen un impacto significativo en términos de Salud Pública, toda vez que su uso reduce el de fármacos y hormonas y el de los correspondientes residuos en la cadena alimentaria, aspecto este, de gran interés actual. Las vacunas también contribuyen al bienestar animal y su uso está favorecido por todas las organizaciones internacionales.

La primera innovación importante en la Vacunología moderna se inició con las vacunas recombinantes aplicando métodos moleculares para la obtención de antígenos, pero el conocimiento del genoma condujo a una segunda revolución. Así pues, desde esta perspectiva el genoma microbiano constituye un gran reservorio de genes que codifican para antígenos potenciales, que pueden ser seleccionados como candidatos vacunales. Descubrir los genes que se relacionan con factores de virulencia, es un proceso complejo al que han contribuido metodologías aportadas por la Genómica Funcional, como la tecnología IVET, mutagénesis marcada, secuenciación genómica y análisis *in silico*, «microarrays» de ADN y proteómica. La estrategia habitual cuando se investigan genes de virulencia, consiste en comparar las secuencias anotadas, con las presentes en bases de datos utilizando programas (como el BLAST, por ejemplo), que identifican coincidencias con genes conocidos.

La Vacunología reversa parte de la base de que proteínas potencialmente expuestas en la superficie microbiana, pueden ser identificadas a partir del genoma, localizando genes que puedan codificar proteínas de interés, potenciales candidatos vacunales, mediante un análisis predictivo, que informa acerca de si la proteína expresada es una proteína de membrana o proteína secretada. Finalizada la selección de los genes candidatos, se procede a su amplificación, se clonan, expresan y purifican como proteínas recombinantes, mediante alguno de los vectores

habituales, que serán utilizados en la inmunización en modelos, evaluando finalmente su capacidad de inducir una respuesta inmune protectora en el hospedador natural. En enfermedades víricas, principalmente en virus ARN, la vacunología reversa ha permitido introducir mutaciones marcadas, inserciones y deleciones en el genoma, logrando la atenuación del virus. La vacunología reversa se utilizó, por ejemplo, para la obtención de un virus influenza aviar H5N3, que induce protección completa frente al H5N1, igual que en vacunas frente a la fiebre aftosa, peste porcina clásica o enfermedad de Newcastle y, más recientemente, en lengua azul.

Una vacuna de subunidades puede definirse como la formulada a base de subunidades antigénicas, en la que pueden estar incluidas moléculas como lipopolisacáridos, proteínas, polisacáridos, mezclas de polisacáridos y proteínas, fracciones, toxoides, extractos ribosómicos, etc., obtenidos por síntesis química o de preparados naturales o modificados, y purificados o semipurificados. Representan la primera innovación importante en el campo de la Vacunología. En Sanidad Animal, un ejemplo clásico es la vacuna frente a *E. coli* K99, en la diarrea de los terneros, basada en fimbrias, o más recientemente la vacuna frente al circovirus porcino tipo 2, que incluye una proteína expresada en baculovirus. Las subunidades vacunales son seguras y se basan en productos bien caracterizados, lo que supone ventajas, pero pueden ser caras de producir y requieren el uso de adyuvantes. La producción de las subunidades se puede llevar a cabo por metodología convencional o mediante tecnología de ADN recombinante; en cualquier caso la identificación de las proteínas o los epítomos protectores, es crítica, llevándose a cabo mediante genómica o proteómica, produciéndose así antígenos vacunales independientes o epítomos de fusión, antes incluso que el patógeno sea cultivado en el laboratorio. En la actualidad, la tecnología recombinante y las estrategias de subunidades, están revolucionando la Vacunología Veterinaria.

La introducción de las Vacunas de ADN es todavía reciente, pues hasta los años noventa no se comprobó que la inyección de secuencias de ADN en animales desencadenaba una respuesta inmune frente a la proteína codificada en ella. El descubrimiento incorporaba ventajas relativas a la seguridad, la posibilidad de vacunar frente a diferentes

antígenos en una sola inoculación, bajo costo e independencia de la cadena de frío. Estas vacunas se basan en el uso de plásmidos, que son capaces de inducir una respuesta inmune específica después de su inoculación en el animal. El plásmido incluye el gen que codifica para el antígeno de interés, bajo el control transcripcional de un promotor y una secuencia señal de poliadenilación, que proporciona estabilidad y aumenta la eficacia de la traducción. En la inmunización, el plásmido purificado es captado por los miocitos en los que persiste extracromosómicamente. Posteriormente los componentes del plásmido inician la transcripción y expresión de proteínas en el citoplasma, proporcionando la célula las modificaciones post-traduccionales necesarias para que el antígeno mantenga su estructura terciaria, resultando al final en la presentación al sistema inmune de una forma de la proteína conveniente para ser procesada. Las vacunas de ADN son fáciles de manipular, producir y purificar; también son muy estables, manteniendo su actividad largo tiempo. Recientemente se han llevado a cabo distintos desarrollos en animales de compañía, productores de alimentos y peces, además de programas para animales salvajes y en todos representan, cuanto menos, una alternativa de interés. Actualmente se trabaja en vacunas de ADN frente a la fiebre aftosa, Aujeszky, peste porcina clásica, rabia, moquillo, tuberculosis, brucelosis, necrosis hematopoyética infecciosa, encefalitis del Nilo occidental, etc.

Para resolver la baja inmunogenicidad y el desconocimiento de la concentración de la proteína expresada, se evalúan diferentes estrategias utilizando adyuvantes y optimizando el plásmido para incrementar la expresión génica, con promotores más potentes o incorporando elementos reguladores o potenciadores de la transcripción.

La capacidad para identificar y seleccionar determinados genes a partir de un patógeno cuando no se propone su atenuación, ha permitido el desarrollo de vacunas marcadas que combinadas con métodos de diagnóstico adecuados permiten diferenciar los animales vacunados de los infectados. Tales vacunas, denominadas DIVA y los métodos de diagnóstico correspondiente poseen un espléndido futuro y han sido desarrolladas frente a varios procesos como la rinotraqueitis infecciosa bovina, peste porcina, aftosa, arteritis vírica equina o gripe aviar. Frente a la enfermedad de Aujeszky, se produjo una de las primeras vacunas de

este tipo autorizadas por la UE, consistente en un virus atenuado (por delección del gen de la timidinaquinasa) en el que, además, se suprimió el gen de la glicoproteína E, que no resulta esencial para la replicación, pero que juega un papel importante en la difusión intercelular. Esta modificación se aprovechó para desarrollar una vacuna que permite diferenciar, animales vacunados de infectados, mediante una prueba ELISA de bloqueo de glicoproteína E.

V. ADYUVANTES

La inmunidad innata no solo se aplica en las barreras físicas, químicas y celulares, sino que está íntimamente relacionada con la inmunidad adaptativa. La respuesta innata conduce a una rápida explosión de citoquinas inflamatorias y a la activación de macrófagos y células dendríticas. Para diferenciar los agentes patógenos de la microbiota comensal y los componentes de células y tejidos propios, la inmunidad innata utiliza receptores que detectan moléculas de los patógenos, que incluyen los «patrones moleculares asociados al patógeno» y los asociados al daño. La incorporación de los primeros a las vacunas experimentales, induce una respuesta adaptativa fuerte y duradera. El mecanismo implicado se conoció cuando se identificaron algunos de los «receptores de reconocimiento de los patrones» que incluyen receptores no fagocíticos [como los receptores Toll-like (TLRs) y los NOD (dominios de oligomerización unidos a nucleótidos)] y fagocíticos (receptores de manosa y de β -glucano). Pudo concluirse así, que la activación del sistema de inmunidad innata condiciona el sitio inflamado para el comienzo de la respuesta adaptativa y todo el sistema de señalización implica un complejo de proteínas transmembrana que pueden considerarse potenciales dianas utilizables como adyuvantes.

El término «adyuvante» fue utilizado por primera vez por Ramón en 1926, para referir una sustancia que utilizada en combinación con un antígeno inducía una respuesta inmune mayor en los caballos inmunizados frente a la toxina diftérica. En los últimos años se han incorporado numerosas sustancias de origen natural o sintético, que tratan de responder a las necesidades impuestas por las nuevas corrientes de diseño de vacunas. Los adyuvantes representan hoy, también, un

importante punto de desafío de la Sanidad Animal y la Salud Pública, para obtener vacunas cada vez más eficaces y seguras.

Entre los adyuvantes clásicos se incluyen las sales de aluminio, emulsiones, liposomas y virosomas, mientras que en los modernos, se incluyen agonistas-TLR, saponinas y complejos inmunoestimulantes. Muchos de los ligandos naturales o sintéticos (esto es, agonistas) de la mayoría de los TLRs identificados hasta la fecha, son compuestos potencialmente utilizables como adyuvantes. El MPL (monofosforil lípido A) es un agonista del TLR-4 utilizado en vacunas humanas, que estimula la expresión de moléculas coestimuladoras y la liberación de citoquinas, mejorando cualitativa y cuantitativamente las respuestas humoral y celular. El poli I:C (ácido poliinosínico: ácido policitidílico) es un agonista del TLR-3 y ha sido utilizado con éxito en vacunas experimentales frente al virus de la gripe. El CpG (citosa-fosfato-guanina) del ADN, un agonista del TLR-9 induce TNF- α , IL-1,6 e IFN- α , γ y se está utilizando en vacunas experimentales frente a *S. Typhimurium*, *T. gondii* y *Leishmania major*. Las imidazoquinolinas, mimetizan el ligando natural de los TLR-7 y TLR-8 y aumentan la respuesta de células T con incremento de la actividad protectora. Aunque no hemos encontrado referencias del uso de agonistas de los TLR en vacunas destinadas a los animales, es justo señalar que la mayor parte de los estudios se están llevando a cabo en modelos animales.

Los adyuvantes más potentes para vacunas de mucosas son las toxinas colérica (CT) y la termolábil de *E. coli* (LT), que inducen respuestas de IgA-s e IgG en el suero, pero además, exaltan la respuesta de anticuerpos a nivel de mucosa y en el suero frente a otros antígenos co-administrados, lo que genera una respuesta de memoria de larga duración; dada su toxicidad se han manipulado genéticamente para reducirla. En los animales se han utilizado principalmente mutantes LT, con destino al cerdo, bovino, gatos y conejos, prácticamente en todos los casos por vía intranasal y con diferentes antígenos [*E. rhusiopathiae*, *B. bronchiseptica*, *E. coli* (intimina), proteínas de rotavirus, fimbrias de *E. coli*, proteínas del virus de la inmunodeficiencia felina o hemaglutinina del virus influenza, etc]. Mutantes de CT se han utilizado intranasalmente en el cerdo con antígenos fimbriales (F18) de *E. coli*. También permiten la vacunación epidérmica y la inmunización oral. Varias citoquinas y

quimioquinas como la IL-1, 5, 6, 12, 15, RANTES, linfotoxina y otras, han sido estudiadas para vacunas de ADN. En Sanidad Animal este uso se ha reducido hasta la fecha a la incorporación de IL-1 en vacunas frente a estreptococos para conejos.

COMENTARIOS FINALES

La Sanidad Animal mantiene en la actualidad, grandes compromisos con la ganadería, con las poblaciones de animales de compañía y salvajes y, por extensión con el ser humano. Proporcionando salud a los primeros, hace lo propio con el hombre, en particular cuando se refiere a las enfermedades compartidas, las zoonosis, pero no solo, pues muchos agentes de interés exclusivo por los animales repercuten indirectamente en Salud Pública al ser causa de pobreza, especialmente en países en desarrollo o subdesarrollados.

En los últimos cincuenta años, profundizar en el conocimiento de los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, microorganismos y parásitos, ha sido un objetivo de atención preferente para la Sanidad Animal. Después de identificar las causas se profundizó en su conocimiento. Los últimos años han sido de un intenso trabajo por conocer los factores de virulencia y su base genética, que ha permitido descifrar muchas de las claves de la patogénesis de las infecciones, a la vez que ha posibilitado obtener información útil para el diagnóstico y para su vigilancia y control. A través de la Inmunología, Epidemiología y Patología, se ha conocido el comportamiento del hospedador afectado por un patógeno para el desarrollo de la respuesta innata y adquirida. Son tantos los conocimientos acumulados en estos últimos años que resulta muy difícil seleccionar los más destacados. Atención especial han recibido las enfermedades nuevas, emergentes y las reemergentes. Cuestiones como las que tienen que ver con la susceptibilidad y resistencia, el desarrollo de antimicrobianos y la generación de resistencias a estos últimos, el estudio de la respuesta inmune humoral y celular, nuevas vacunas y adyuvantes, etc., han sido objeto de gran atención e interés científico y práctico. Los avances producidos en las técnicas y métodos derivados de la Biología Molecular y la Biotecnología, han generado grandes desarrollos en multitud

de campos aplicados produciendo avances significativos en la lucha contra las enfermedades.

Mucho ha sido el camino recorrido y mucho más es el que queda por recorrer. Los desafíos planteados a la Sanidad Animal, que no solo afectan a los animales, sino también a su proyección humana, se están respondiendo con dignidad y solvencia y la Sanidad Animal es hoy una ciencia reconocida, con personalidad propia, en la que participan profesiones múltiples, pero en las que el veterinario ejerce el papel principal y de coordinación insustituible, y así debe ser. Para ello, las Facultades de Veterinaria, laboratorios de diagnóstico animal, centros de investigación públicos y privados e instituciones de todo tipo relacionadas con la actividad veterinaria, como la que nos ocupa, deben propiciar el ambiente adecuado para lograr el mejor dominio y formación en tecnologías derivadas de la Biotecnología, tarea en la que los centros docentes y sus cuadros directivos, poseen una responsabilidad particular. La Sanidad animal no solo debe perseverar en la línea marcada en los años recientes, sino que debe profundizar cada vez más en lograr esclarecer las claves de la enfermedad, desde todos los puntos de vista, con el fin de controlar su presentación y difusión y, sobre todo, anticiparse a ella mediante la disponibilidad de procedimientos capaces de asentar una vigilancia permanente.

HE DICHO.

PRESENTE Y FUTURO DEL CERDO IBÉRICO: MEJORAS EN EL SISTEMA PRODUCTIVO Y SANITARIO

PROF. DR. JUAN ANSELMO PEREA REMUJO

Departamento de Sanidad Animal.

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.

Centro Experimental Andaluz de Sanidad Animal.

Campus de Excelencia Internacional Agroalimentario (ceiA3)

14 de noviembre de 2011

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cerdo ibérico dentro del sector porcino en particular y de la ganadería en general, es percibido por el consumidor con un producto deseado por las calificaciones que merece: «Ecológico, respetuoso con el medio ambiente, mantenedor del ecosistema dehesa, fijador de la población rural. Además está asociado a calidad, excelencia y saludable». Disponer del mejor embajador de la gastronomía española en todo el mundo, cual es el jamón ibérico, es y será sin duda, la mejor carta de presentación en el necesitado mercado internacional.

El cerdo ibérico sufrió un gran declive en la década de los sesenta/setenta del siglo pasado, consecuencia de algunos factores económicos

como los cruzamientos con razas extranjeras y la baja rentabilidad del producto, factores sociales por la reducción del autoconsumo (matanzas) y la valoración negativa de la alimentación de la grasa, y factores sanitarios como la presencia de la Peste Porcina Africana. Sin embargo, a partir de 1985 se inicia un resurgimiento asociado a una mayor rentabilidad de la asociación cerdo-dehesa, el reconocimiento de la dieta mediterránea, la alta calidad de los productos del cerdo ibérico, así como la eliminación de los obstáculos sanitarios que impedían la apertura de los mercados exteriores; todo ello supone una recuperación categórica de la raza. Definitivamente el sector del cerdo ibérico ha experimentado un extraordinario impulso, ligado también al crecimiento económico e incremento de la demanda de productos. Esta revalorización de los productos del cerdo ibérico ha llevado consigo un incremento exponencial de su censo y mucho más recientemente una profunda transformación del sector del Ibérico, con un giro en la intensificación y a la separación del tradicional binomio cerdo ibérico-dehesa.

Según el informe «Clima, posicionamiento y tendencias del sector porcino español», elaborado por Analistas Financieros Internacionales (Excelpork, 2007), gran parte de las explotaciones intensivas de porcino blanco consideraban de interés su conversión a la explotación intensiva del cruce de ibérico con Duroc, tendencia favorecida por el propio dinamismo del sector y su gran capacidad de adaptación a un mercado cambiante (Clemente *et al.*, 2006).

RECUERDO HISTÓRICO-CULTURAL

El origen de los suidos se fecha en torno a 25-40 millones de años atrás en Eurasia, desde donde se diseminan hacia otras áreas, apareciendo los primeros cerdos en el Mioceno superior (Pinheiro, 1973). Por otra parte, el consumo del cerdo puede ser tan antiguo como el propio hombre, como lo documentan los hallazgos de Atapuerca (Gázquez Ortiz, 2002). Para algunos estudiosos la domesticación del cerdo, al igual que la oveja, cabra y buey fue hace unos 9.000 años por los valles de los ríos Tigris, Éufrates y Jordán. De ahí lo desarrolla la civilización griega y de esta a la romana. Para otros, posiblemente fuera domesticado en China (su tradición en la cría de cerdos se remonta a más de 7.000 años).

La península ibérica, desde antes de ser romanizada, tenía un gran prestigio como productora de cerdos y de jamones. Ya comenta Strabon (siglo I a.d. C) en su libro tercero de la *Geographika* dedicado a Iberia: «la mayoría de ellos están ocupados por los kerretanoí, pueblo de estirpe ibérica, entre los que se hacen excelentes jamones, comparables a los cantábricos, lo que proporciona ingresos no pequeños a sus habitantes». El hombre ibérico de aquellos tiempos no sólo comerciaba con el aceite y el vino, sino también con jamones y embutidos. Para estos pueblos ibéricos el cerdo, junto con el toro, eran animales teogónicos y, por tanto, se encontraban formando parte de su vida social y particular. La importancia iconográfica y totémica del cerdo llegó a ser tal, que se ha descubierto en el reverso de algunas medallas consulares la figura del cerdo o jabalí como distintivos militar de algunas de las legiones. La iconografía porcina llegó a estar muy extendida, hasta el punto de haberse hallado monedas romanas en forma de jamón de tiempos de Augusto y Agripa.

En la época romana, no sólo se consumía la carne fresca, sino que salaba y desecaba, es decir, se producían distintos tipos productos cárnicos o embutidos; además de consumir jamón (*perna*), se consumían también otras partes del cerdo como los lomos (*tergora* o *tegora*), cabezas (*caput* o *sinciput*), costillas (*costae*) y tocino (*lardum* o *laridum*).

Catón en su obra *De re rustica* da las normas para curarlo y también sugiere untar el jamón con aceite de oliva antes y después de ahumarlo para después bañarlo en vinagre, de este modo se evitaban los ácaros que pudieran dañar su curación.

El jamón llega a ser tan importante en los *cenaculum* romanos de la corte que el mismo Juvenal lo canta y elogia cuando escribe «en los días de fiesta, como por ejemplo en el día del natalicio, está bien poner a los invitados el lomo colgado, jamón y carne». Pasó el tiempo, y cuando la Hispania romana se fue transformando en visigoda y apareció la sociedad medieval, fueron monasterios y conventos los que mantuvieron la cultura gastronómica heredada.

La constitución de Al-Andalus supuso un serio revés para la crianza del cerdo y el consumo de sus productos por motivos religiosos. A pesar de ello es probable que se criara y consumiera en este territorio como lo prueba el que Isaac ben Salimán, siendo una autoridad como

médico del califato y dietista, recomendara su consumo como saludable. Entre los siglos XII-XIII las fronteras de la España cristiana avanzaban hacia el sur, lo que permitió que la ganadería tuviera un moderado crecimiento, en la que se ve afectada la dehesa; es en este periodo donde se describen rebaños de cerdos ibéricos en estado semisalvaje, en íntima relación con los alcornocales y encinares; ya no sólo se criaba en manadas en los alcornocales o encinares de señoríos, sino también un mayor número de campesinos tienen acceso a su crianza, aunque en hatos reducidos. Seguirá el consumo de la carne salazonada para el año y los pernils las piezas más estimadas. La matanza y la fabricación de embutidos ya estaban institucionalizadas en los pueblos.

Hacia los siglos XV y XVI comienzan a existir libros de cocina que son la expresión de cómo se comía en una determinada sociedad. Ruperto de Nola nos indica cómo deben ser cortados el tocino y el lechón para ser consumidos. Ya en el siglo XVIII en la realeza y clases altas, los productos del cerdo son habituales, sobre todo en comidas camperas y cacerías. Marianina (María Ana Victoria, hermana de Carlos III) comía a diario jamón e incluso solía tomar de postre pan relleno de pernil, posible precedente del bocadillo de jamón. En los guisos cortesanos de Carlos IV y Fernando VI, el pernil era un ingrediente fundamental.

CENSOS Y ESTRUCTURA DE LAS EXPLOTACIONES

De las publicaciones realizadas por el Grupo de Estudios de Historia Rural a partir de 1865, puede extractarse que entre 1865 y 1891 se hizo patente una grave crisis ganadera que toca fondo en los albores del siglo XX, comenzando una recuperación generalizada hasta 1908. Desde esta fecha se aprecian conductas diferentes en las distintas regiones agrarias, notándose mayor intensidad de crecimiento en Andalucía occidental y Extremadura, mientras que las demás regiones entran en periodo de estancamiento del que no salen hasta 1917-1918. La década de 1930 cubre un periodo de la historia de España lleno de inestabilidad como consecuencia de importantes sucesos políticos y del grave conflicto bélico iniciado de 1936. Consecuencia de tan aciago decenio fue el espectacular descenso de las producciones agrarias.

Los duros años de la posguerra española se vieron aún empeorados por la coincidencia con la II Guerra mundial. Tal estado de cosas prolongó la tendencia decreciente de las producciones agrarias, principalmente de las cerealistas, cuyas producciones decayeron hasta 1945. A partir de este año comenzó la recuperación productiva, manteniéndose en línea ascendente, con discretas fluctuaciones. El análisis de la producción de carne en España durante el periodo 1930-1954 pone de manifiesto la aportación principal de la especie porcina, que participa casi con la mitad del total de la carne ofertada anualmente. No obstante, desde siempre ha existido un marco diferencial en Extremadura, Andalucía y algunos territorios aledaños, por la importancia que en dichos espacios geográficos han tenido las empresas propiamente ganaderas dedicadas especialmente a la producción del cerdo ibérico en régimen de explotación extensiva.

En el decenio de 1950 y décadas siguientes, el medio rural y el sector agrario sufren profundos cambios en la estructura y organización de la ganadería. Tales acontecimientos fueron el éxodo rural, la mecanización agraria y la consolidación de la industria de los piensos compuestos; desde entonces parte de la actividad ganadera responde a nuevos modelos productivos conectados con el desenvolvimiento de distribuciones internacionales, en especial en lo concerniente a la alimentación y la genética, y en consecuencia, sometidos también a las incidencias de un mercado globalizado de las producciones animales.

A tal aceleración productiva, desarrollada a favor del nuevo sistema de explotación en las granjas porcinas, contribuyó además el sentimiento de repulsa para las grasas del cerdo que impregnó a la sociedad española, porque al estar incluidas habitualmente en la dieta, se les achacaba ser peligrosas para la salud. Sin embargo, la mencionada conducta de sustitución no tuvo la misma acogida entre los ganaderos del área del cerdo ibérico, a los que la experiencia venía poniendo de manifiesto que era desaconsejable su relevo por otra clase de cerdos. La idoneidad del cerdo ibérico para el mejor aprovechamiento de los recursos de la dehesa, no fue entendida por los órganos rectores del mercado alimentario y el comercio pecuario.

De los datos publicados, quizás los más acertados sean el censo elaborado por la Asociación Española de Criadores de Cerdo Ibérico

(AECERIBER) en 1988 (actualizaciones en 1989 y 1990) y el elaborado por la Consejería de Agricultura de la Junta de Extremadura, a partir del recientemente creado Registro de Explotaciones Ganaderas en 1993. Es de destacar el elevado número de reproductoras cruzadas presentes, casi todas ellas con un 50 por 100 de «sangre» Duroc-Jersey americana.

Censo comparativo de cerdas de vientre

Años	Cerdas Ibéricas	Cerdas Cruzadas de Ibérico ¹	Totales
1955	567.424		567.242
1970	97.658		97.658
1978	64.082		64.082
1982	53.541		53.541
1986	71.994		71.994
1988	32.882	64.704	97.586
1993	Extremadura: 59.700	Extremadura: 43.900	103.600
	Resto España: n.d.	Resto España: n.d.	84.800

¹ Hasta 1986 se incluían conjuntamente en los censos oficiales tanto las madres ibéricas puras como las cruzadas.

La proporción de la población porcina del área del cerdo ibérico respecto de la población total en España, se mantiene con cierta estabilidad durante la primera mitad del siglo XX en la relación 2:1, disminuyendo de forma notable en la segunda mitad (Tabla 1).

TABLA 1. *Total de cerdos en España y censo en áreas de cerdo ibérico*

Años	Censo total en España	Censo áreas del cerdo Ibérico
1917	3.640.273	1.871.013
1924	4.159.863	2.506.999
1950	2.688.027	1.649.735
1970	6.914.598	2.772.912
1992	18.260.386	6.881.127

En la Tabla 2 se compara el censo total de porcino en España con el de extensivo.

TABLA 2. *Censo general del total de porcino y extensivo en España (1993-2009)*

Evolución del censo total de ganado porcino y del censo de porcino extensivo (nº animales en diciembre 2010)

Años	Censo total	Censo extensivo	%
1993	18.234.097	1.051.190	5,76
1994	18.345.051	1.144.792	6,24
1995	18.162.539	967.058	5,32
1996	18.651.961	990.085	5,31
1997	19.556.260	945.887	4,84
1998	21.562.244	1.295.318	6,01
1999	22.418.238	1.660.181	7,41
2000	22.149.308	1.878.260	8,48
2001	23.857.775	2.098.026	8,79
2002	23.517.410	1.878.717	7,99
2003	24.097.543	2.078.365	8,62
2004	24.894.956	2.300.819	9,24
2005	24.884.022	2.037.853	8,19
2006	26.218.706	2.179.321	8,31
2007	26.061.232	2.963.923	11,37
2008	26.025.672	2.362.407	9,08
2009	25.342.606	1.983.218	7,83

Fuente: S.G. Estadística. Elaboración: S.G. Productos Ganaderos.

En la Tabla 3 se recogen los cerdos Ibéricos certificados en 2008, 2009 y 2010.

TABLA 3. *Censo de animales certificados (RIBER)*

RIBER. CENSO ANIMALES CERTIFICADOS

CALIDADES	2008	2009	2010
IPB	283.052	254.231	252.370
IB	620.194	594.206	361.053
Total bellota	903.246	848.437	613.423
IPR	19.747	20.496	3.445
IR	42.694	29.199	12.372
Total recebo	62.441	49.695	15.817
IPCC	1.271	15.215	5.199
ICC	8.628	31.654	37.888
Total cebo campo	9.299	46.869	43.087
IPC	213.102	93.703	71.747
IC	2.982.957	1.020.464	1.833.801
Total cebo	3.196.059	2.014.167	1.905.638
Total IP	517.172	383.645	332.761
Total I	3.653.875	2.575.523	2.245.204
Totales	4.171.045	2.939.168	2.377.965

El RIBER recoge el Registro General Informativo de Organismos Independientes de Control del Ibérico, nutriendose de los datos que incluyen las autoridades competentes de las CC.AA. Dicho registro informa sobre la situación de acreditación y autorización de dichas entidades, así como datos de censo de animales y de producto comercializado bajo la norma de calidad de los productos del ibérico.

La distribución del porcino extensivo sigue centrada en el S.O. de la Península Ibérica, aunque en los últimos años, y al calor de las buenas rentabilidades alcanzadas, han aparecido explotaciones de cría y cebo en otras regiones no tradicionales (especialmente en Castilla y León). Aún así, Andalucía y Extremadura albergan el 78% del censo total nacional (92% en 2005) y también el 78% del censo de reproductoras. Extremadura sigue siendo la región más importante, tanto en el censo total (45%), como en reproductoras (56%), y en el cebo (40%), lo que confirma la vocación de esta región como principal zona productora. Andalucía es la segunda región en censo total (34%) y en cebo (39%), y ocupa un tercer lugar en reproductoras (21%). De hecho, tradicionalmente toda la zona noroccidental andaluza, donde se encuentran las dehesas de las sierras de Huelva, Sevilla y Córdoba, se ha provisto de lechones en la provincia de Badajoz.

EL TRONCO IBÉRICO: VARIEDADES Y ESTIRPES

Aunque tradicionalmente el porcino ibérico ha venido considerándose como una raza, siempre se ha admitido que es una agrupación con una rica diversidad intrarracial configurada a modo de variedades (estirpes) y líneas. El cerdo ibérico está actualmente reconocido como una «Agrupación Racial» con gran diversidad interna, y constituye junto con el Cerdo Negro Mallorquín el denominado «Tronco Porcino Ibérico». La heterogeneidad interna de esta agrupación racial Cerdo Ibérico está estructurada en estirpes y líneas que, no obstante, guardan semejanza en sus principales caracteres morfofuncionales.

De hecho, de un tiempo a esta parte, la AECERIBER viene reclamando de los organismos oficiales una mayor atención para las diferentes estirpes del porcino ibérico ante la posible pérdida de la variabilidad genética intrínseca de la raza, debido a la actual concentración de la producción en un reducido número de estirpes que muestran cierta superioridad productiva. A este respecto, cabe mencionar que AECERIBER ha logrado recientemente que el Comité de Razas del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medioambiente admita la consideración diferenciada dentro del Libro Genealógico de las cuatro principales estirpes de cerdo ibérico (Retinto, Negro Lampiño, Negro

Entrepelado y Torbiscal), lo que sin duda es un primer paso para preservar la diversidad intrarracial del mismo.

Los zootecnistas clásicos conciben que la totalidad de las aproximadamente cien razas porcinas reconocidas oficialmente en la actualidad, tienen su origen en cuatro troncos porcinos primitivos: *Sus eusus*, *Sus striatosus*, *Sus scrofa* y *Sus mediterraneus*. A su vez, de *Sus Scrofa* derivaría de manera directa, por adaptación a los ecosistemas de la cuenca mediterránea, el *Sus mediterraneus*, del que surgen los cerdos de tipo mediterráneo como nuestro ibérico, algunas razas italianas y francesas, el Mangalitza húngaro, etc. El cerdo ibérico tiene su origen por tanto en la interacción del cerdo de tipo mediterráneo (*Sus mediterraneus*), con el ecosistema de bosque mediterráneo, caracterizadas por especies arbóreas del género *Quercus*, principalmente encinas y alcornoques, surgiendo así el binomio cerdo ibérico-bellota. Este bosque mediterráneo es la base ecológica de las actuales dehesas con las que el cerdo ibérico en extensivo guarda una relación casi simbiótica.

En 1944, Aparicio Sánchez publica una obra que será fundamental para la Etnología Española, «Zootecnia Especial. Etnología Compendiada», donde ofrece una clasificación para el cerdo ibérico basada en caracteres fanerópticos que, con matizaciones, será aceptada por la mayoría de los zooetnólogos españoles; en esta clasificación, además de las tradicionalmente aceptadas agrupaciones «Negra Lampiña, Negra Entrepelada y Colorada», se consideran otras dos agrupaciones que serían las denominadas «Rubia y Manchada».

Por su parte, Miguel Odriozola (1946) para clasificar al cerdo ibérico explotado en Extremadura, otorga mayor importancia al criterio «presencia o ausencia de pelo» que a la coloración de la capa, diferenciando las agrupaciones «Extremeño entrepelado» generalmente colorados y en menor proporción negros, y «Extremeño fino lampiño», siempre negra. Amalio de Juana Sardón (1952), conjugando los criterios de Aparicio y Odriozola, establece una clasificación con sólo dos razas, la «Negra», con las subrazas «Entrepelada y Lampiña», y la raza «Colorada», cuya capa podía variar desde el canela hasta el retinto. Un año después, la Dirección General de Ganadería del

Ministerio de Agricultura, en el Compendio de Prototipos Raciales Españoles publicado en 1953 (citado en Laguna Sanz, 1998), incluye dentro de lo que denomina «Tipo Ibérico» a las razas porcinas españolas: Andaluza Manchada o Manchado de Jabugo, Andaluza Rubia o Rubia Campiñesa, Extremeña Retinta, Mallorquina, Negra Entrepelada y Negra Lampiña.

Siguiendo los criterios de coloración de la capa y de ausencia o presencia de pelo, Diéguez (1992), aporta una clasificación en la que considera un mayor número de tipos englobados en dos grandes grupos: Negros y Colorados. Dentro de los Colorados ya se incluye la estirpe sintética «Torbiscal», cuyo origen empieza a fraguarse en la década de los cuarenta, por fusión de cuatro estirpes (Lampiño de la Serena, Lampiño de las Vegas del Guadiana, Caldeira y Ervideira), en la finca El Dehesón del Encinar (Oropesa, Toledo). El mismo esquema sigue Benito (1996), salvo que éste reconoce un tercer grupo de menor entidad integrado por los cerdos «Rubios y Manchado de Jabugo», que los saca del «grupo de Colorados».

AECERIBER en el año 2001, fruto de la colaboración con el Departamento de Genética de la Universidad de Córdoba, aporta una clasificación del cerdo ibérico que va más allá de la simple consideración de la coloración de la capa y de la ausencia o presencia de pelo. Destaca en esta clasificación la inclusión del tipo Oliventino, dentro de los retintos extremeños, la consideración del Mamellado como variedad, y de las estirpes portuguesas Caldeira y Ervideria dentro de un mismo grupo, el del Retinto Portugués. No obstante, AECERIBER, en el «Manual de cerdo ibérico» editado en el 2004, ofrece nuevamente una clasificación basada en caracteres fanerópticos que incluye al «Rubio o Dorado Alentejano» en el grupo de las variedades rubias y no junto con el Caldeira dentro de los retintos portugueses (Clemente *et al.*, 2006) (Tabla 4).

TABLA 4. *Clasificación del cerdo ibérico según Manual de cerdo ibérico (AECERIBER, 2004)*

VARIEDADES	ESTIRPES	
Negras	Lampião	• del Guadiana o Guadyerbas • de la Serena o Campanario • Portugués
	Entrepelado	
Retintas	Extremeño	• Silvela • Villalón • Línea Valdesequera
	Portugués	• Caldeira
Rubias	Dorado Gaditano	
	Cano Campiñés	
	Rubio o Dorado Alentejano	• Ervideira
Manchado de Jabugo		
Torbiscal		

MEJORAS EN LOS SISTEMAS PRODUCTIVOS Y PLANES SANITARIOS

Las diferencias existentes entre el cerdo blanco y el ibérico son evidentes y, a grandes rasgos, podrían ser genéticas (evidentes desde el punto de vista fenotípico, y también patentes en lo que a rusticidad, índices reproductivos, rendimientos productivos y susceptibilidad a determinadas patologías), diferencias en los sistemas de explotación (aún se conservan sistemas de producción, o determinadas fases de la cría y engorde, puramente extensivos y ligados al aprovechamiento de los recursos naturales del campo y la dehesa) y diferencias en los productos finales obtenidos (del cerdo ibérico se consiguen productos dotados de unas características de calidad exclusivas de la raza). Esta serie de peculiaridades del cerdo ibérico determinan no sólo el manejo, las instalaciones o la alimentación, sino que además, van a ser definitivos al elaborar un plan sanitario específico para la explotación. A pesar de estas diferencias, los objetivos a conseguir en cualquier tipo de explotación, ya sea de cerdo blanco o de cerdo ibérico, son los mismos es decir la obtención de unos buenos parámetros productivos y una rentabilidad adecuada.

Los sistemas de producción tradicionales se mantuvieron hasta finales del pasado siglo; sin embargo en estas dos últimas décadas han mejorado claramente y así podíamos observar como numerosas explotaciones comenzaron a realizar cierta organización en las explotaciones mediante dos juegos/lotes obteniendo cuatro parideras/año que permitía finalizar bien todos los lotes en la dehesa (Tabla 5) o dos de ellos en pienso (Tabla 6).

TABLA 5

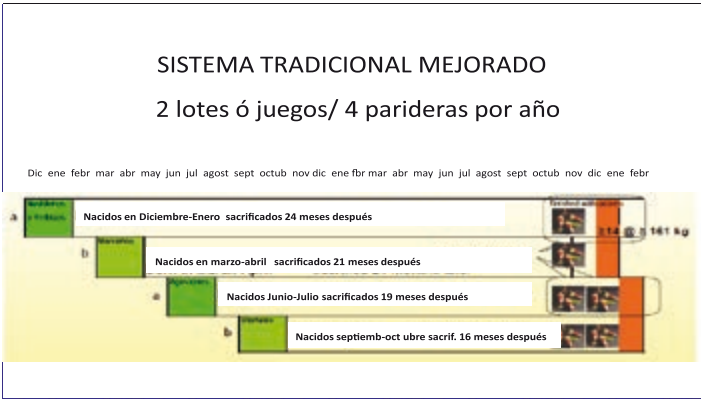
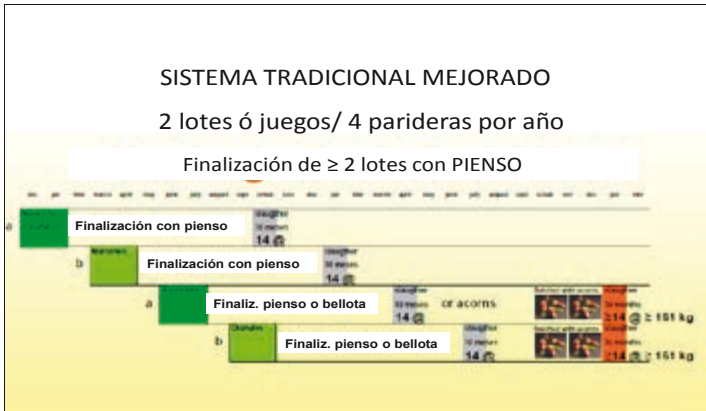
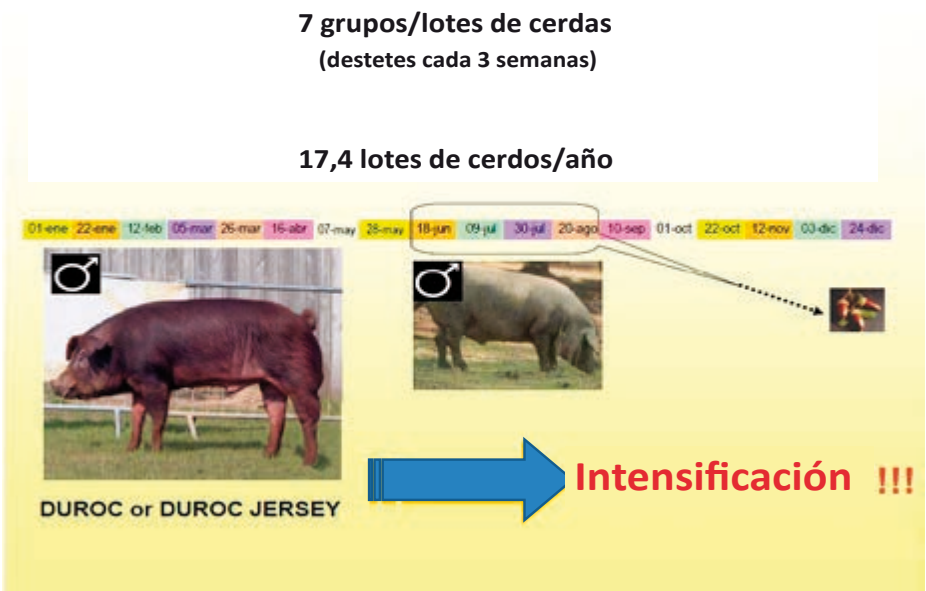


TABLA 6



Asimismo, se iniciaron sistemas de destetes cada tres semanas (siete lotes de cerdas) utilizando machos Duroc y determinados lotes (verano) con machos ibéricos para obtener lechones puros para la montanera del año siguiente (Tabla 7).

TABLA 7. *Sistemas de destete*



Por otra parte, para adaptase a estos sistemas se mejoraron claramente las instalaciones, fundamentalmente las salas de partos y los destetes. Las mejoras en el manejo fueron fundamentales, destacando las medidas de bioseguridad. En este sentido, se instalaron vados sanitarios y arcos de desinfección en las entradas a las explotaciones, así como vestuarios a la entrada de la granja y naves (botas, monos), pediluvios a la entrada de las naves, contenedores para material desechable, e incluso lazaretos para los animales enfermos.

Pero quizás las mejoras más importantes han correspondido al manejo de los animales en las diferentes fases de producción, funda-

mentalmente de las reproductoras, la reposición (propia o externa) y las primeras fases del lechón (parideras y destetes).

En la mayoría de las explotaciones, la reposición sigue siendo propia. Las futuras reproductoras se separan del cebo en fase de recría y reciben una dieta específica (racionada o con % de fibra adecuado). Asimismo, se espera un peso al menos entre 7 y 8 para la primera cubrición y siempre con más de 8 meses de edad (haber salido al menos dos veces a celo, mejor tres veces) alcanzando un mayor tamaño de útero y mayor número de lechones en el primer parto y resto de partos.

La reposición externa se suele hacer de una granja de selección y sanidad comprobada; normalmente se compran de pequeñas para adaptarlas a la biología de la explotación. Sobre las mismas se efectúa un chequeo serológico en origen (si es posible y si no a la llegada) y tras una cuarentena alejada del resto de animales, se incorporan a la explotación pasados los controles pertinentes. La reposición, desde el punto de vista sanitario, estabiliza o homogeneiza su «estatus» inmunitario entrando en contacto con cerdas de desvieje e inmunizando mediante vacunas frente a las principales enfermedades infecciosas.

Tradicionalmente las explotaciones extensivas han estado ligadas a la monta natural y en general los ganaderos han sido reacios a la inseminación artificial (IA). Todavía hoy son numerosas las explotaciones que continúan con esta práctica. En numerosas ocasiones se realiza monta natural dirigida que permite mejorar la trazabilidad, un mayor control del celos de las hembras, así como de los machos que no cubren.

Sin embargo, las limitaciones que implica la monta natural (fecundidad variable y estacional, relación machos/hembras elevada, control de enfermos, desvieje, falta de homogeneidad de los lechones, etc.) ha llevado con el tiempo a la práctica de la IA, fundamental para una adecuada sincronización de celos sobre todo en manejo en bandas. Aunque muchas cerdas ibéricas no manifiestan un celo fuerte (celos silentes), la IA ha supuesto unas ventajas bien conocidas tanto sanitarias (disminuye el riesgo de transmisión de enfermedades y se reduce la entrada de animales portadores) como productivas (machos selectos, disminución intervalo destete cubrición efectiva), así como de manejo

(ahorro de tiempo y esfuerzo, permite usar animales de muy distinto peso en el cruce y evita el estrés de animales con problemas durante la monta). Junto a la IA, la utilización sistemática del diagnóstico de gestación mediante ecógrafo permite detectar las hembras no fecundadas y volver a cubrir de nuevo, en tiempo y forma, a las hembras y consecuentemente elevar la fertilidad en la explotación y disminuir los días improductivos de las reproductoras.

Otra fase donde los cambios han sido sustanciosos ha sido la paridera. Es difícil encontrar las tradicionales instalaciones donde la madre se suelta durante todo el día, para que aproveche lo que pueda de la dehesa, e incluso son escasas las de tipo camping o cabaña en cercas (adehesadas) que positivamente tenían ciertas ventajas: coste inicial del sistema, lechones adaptados al medio extensivo, respeto al medio ambiente y ahorro de alimento para la cerda. Este tipo se podría considerar ideal para explotaciones de montanera con sistema de dos partos al año, en un solo lote de cerdas.

En cambio todavía podemos encontrar sistemas semi-intensivos (intensivo en cercas) con una gran variedad de tipos: camping, cabañas, majadas, techados, pajares, naves de bloques, etc.). Las de tipo cabaña y camping exigen levantar la cabaña y cambiar de sitio en cada parto y permite llevar un programa de limpieza y desinfección, mientras que el resto de instalaciones mencionadas no se pueden limpiar, produciéndose un estado acumulativo de infecciones y parasitaciones. De cualquier forma, las bajas medias de lechones siempre es superior al 20%.

Las actuales explotaciones medias y grandes de ibérico han evolucionado hacia sala de partos intensivas con temperatura óptima para madres y el lechón mediante puntos de calor (calefacción en placa en el suelo, lámpara de gas o infrarrojos). Tenemos que sumar además la asistencia a los partos por la tarde y noche, posibilidad de tratamientos de la madre, manejos en bandas o lotes homogéneos, mejor limpieza y desinfección, y toda una serie de manejos (descolmillado, corte de rabos, desinfección de ombligos, aplicación de hierro e igualar camadas).

En las Tablas 8 y 9 quedan expuestas, de forma resumida, las principales medidas preventivas actualmente aplicadas en la sala de partos de las explotaciones de ibérico.

TABLA 8. Principales medidas preventivas de quimioprofilaxis en reproductoras ibéricas

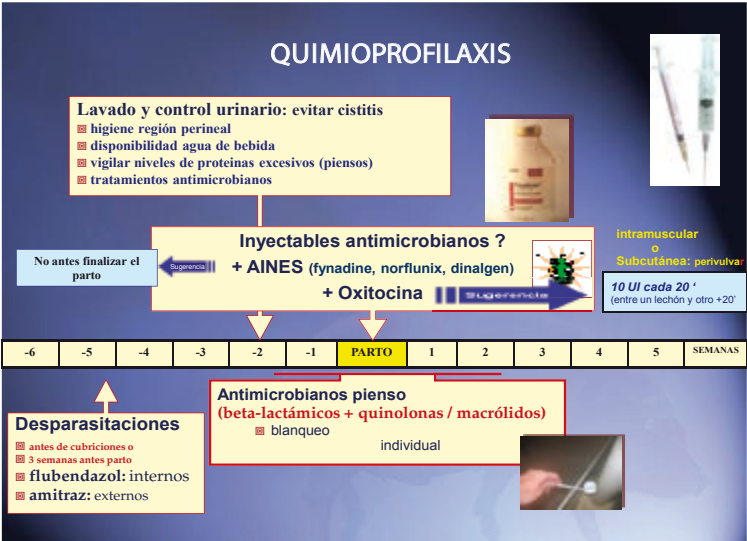
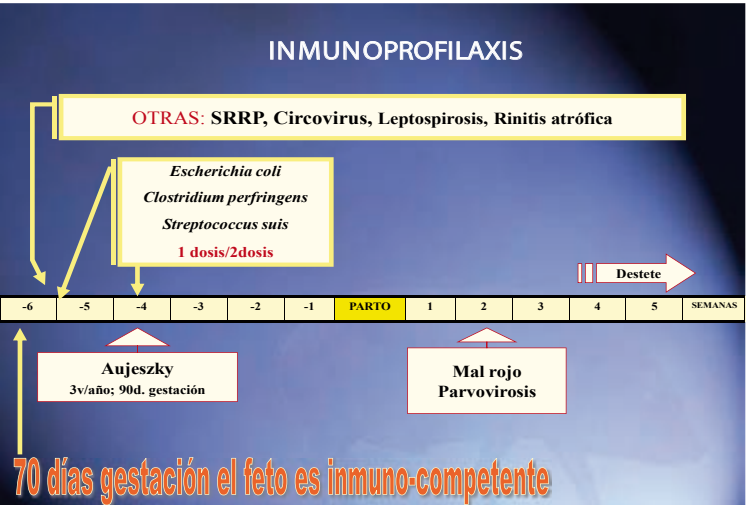


TABLA 9. Principales medidas preventivas de inmunoprofilaxis en reproductoras ibéricas



En las Tablas 10 y 11 se recogen aquellas medidas básicas para la obtención de unos lechones sanos que puede llegar a suponer en su correcta aplicación un incremento de 1-1,5 lechones más por camada.

TABLA 10. *Puntos clave para la producción de un lechón ibérico lactante sano*

A nivel del lechón
1. ATENCIÓN PERSONAL AL PARTO ♦ secado de los lechones (boca y fosas nasales) ♦ toma de calostro ➔ primeras 6-12 horas ♦ fuentes de calor ♦ acceso a mamar ♦ <i>splay leg</i> ♦ administrar hierro, glucosa 2. CORRECTO SISTEMA DE ADOPCIONES/CESIONES ♦ primeras 48-72 horas (después de encalostrar) 3. TEMPERATURAS PARA EL LECHÓN ♦ Tª críticas < 30-34°C ♦ placas calefacción 4. CALIDAD DEL AIRE / HUMEDAD / LUZ INTENSA ♦ corrientes de aire (< 0,3 m/seg) ♦ NH3 // CO2 ♦ humedad (óptima 60-70%) 5. BEBEDEROS DE LOS LECHONES ♦ mordeduras cola; patologías respiratorias ♦ fácil acceso y limpios: contaminación ➔ patologías digestivas

TABLA 11. *Puntos clave para la producción de un lechón ibérico lactante sano*

A nivel del lechón
6. EXPULSIÓN MECONIO/LÍQUIDO DE VÍAS RESPIRATORIAS 7. DESINFECCIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL 8. CORTE DE RABO Y COLMILLOS sin lesionar las encías Inyectables: Penicilinas 9. FYNADINE (24h.), VITAMINA A-D3 , Fe 10. QUIMIOPREVENCIÓN: pienso de lactación en cerda e iniciación lechón 11. VACUNAS: ♦ <i>Mycoplasma spp.:</i> 1 dosis ó 2 dosis: 5 y 18 días vida ♦ Autovacunas: <i>Streptococcus suis, Haemophilus suis</i> ♦ Enf. Aujeszky: Intranasal (18 días de vida) 13. PIENSO DE LACTACIÓN ADECUADO: inicio a los 10-12 días de vida 14. ALTERNATIVAS A LOS ANTIMICROBIANOS: prebióticos, probióticos, acidificantes, aceites esenciales ...

Para finalizar este apartado de mejoras sanitarias, enumeraremos los procesos contagiosos más frecuentes en los ibéricos de cebo y montanera. En los últimos años hemos comprobado cómo las explotaciones de cerdo ibérico y sus cruces han sido violentadas por una serie de procesos infectocontagiosos, desconocidos hasta hace pocos años (Síndrome reproductivo respiratorio porcino, circovirus) o de escaso arraigo en estos sistemas de explotación. Estas infecciones, de carácter multifactorial, presentación endémica e inicialmente asociadas a la producción intensiva, han supuesto no solo graves pérdidas económicas en aquellas granjas afectadas, sino también un cambio de mentalidad en la concepción de las infraestructuras, medidas de manejo, planes sanitarios, etc., y consecuentemente inversiones importantes en dichas explotaciones. Sin embargo, y a pesar de ello, numerosas explotaciones de cerdo ibérico siguen manteniendo, aunque a veces sea parcialmente, ciertas características productivas consustanciales propias de su desarrollo en un ecosistema complejo, en gran parte al aire libre, cohabitando con otras especies (domésticas y silvestres/salvajes), y sometidas a condiciones ambientales y climáticas variables, que hacen de ellas un nicho epidemiológico diferencial para determinadas infecciones. Enfermedades que establecen en la dehesa ciclos epidemiológicos singulares que involucran no solo a la población porcina, sino también a otras especies animales, e incluso a reservorios extraanimales de carácter telúrico o hídrico.

A la hora de elaborar un plan sanitario específico para una determinada explotación es imprescindible seguir un orden y un esquema general que se basaría en identificar los problemas presentes y hacer un buen diagnóstico, valorar, en base a criterios técnicos y económicos, la importancia de los problemas y finalmente aplicar las técnicas más adecuadas para el control y, en su caso, la erradicación del problema.

Los cerdos ibéricos, debido al sistema de producción al que están sometidos, suelen tener una serie de patologías muy específicas y perfectamente definidas y que, por lo general, son fácilmente reconocibles y controlables. Estas enfermedades se pueden clasificar según el agente causal que las provoca y, en base a ello, se afronta su control, de una manera u otra.

Enfermedades causadas por virus

Los virus no son sensibles a la acción de los antibióticos y su control se realiza mediante correctas medidas de manejo y con planes vacunales específicos. Dentro de las enfermedades víricas más comunes en el cerdo ibérico tenemos, entre otras, a la enfermedad de Aujeszky cuyas medidas para la lucha, control y erradicación están reguladas por una normativa específica recogida en el Real Decreto 360/2009. También son relevantes, por su significación en producción porcina, la Circovirus Porcina y el Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (SRRP).

En cualquier caso, la actuación frente a una enfermedad de origen vírico, se ha de sustentar en muestreos serológicos periódicos para identificar el agente causal y ver la dinámica de la infección en la explotación mediante la elaboración de seroperfiles. En base a ello, establecer un plan de vacunación y decidir qué animales vacunar y en qué fase de su vida productiva, estableciendo un calendario específico para madres, verracos, la reposición y/o para los animales en crecimiento y engorde. Así mismo se deben complementar la vacunación con medidas de manejo que eviten o minimicen los contagios y las recirculaciones del virus.

Enfermedades causadas por bacterias

Las bacterias son sensibles a la acción de los antibióticos, por ello su control puede realizarse por medio de blanqueos periódicos; aunque también las patologías que producen son prevenibles mediante el uso de vacunas. Son muchas las enfermedades de etiología bacteriana que afectan al cerdo ibérico. Quizás las más relevantes en cuanto a prevalencia, severidad de los síntomas y repercusiones económicas en los animales de cebo sean el mal rojo, la pasteurellosis, la pleuroneumonía y la clostridiosis, entre otras.

Las medidas básicas para un buen control y una eficaz prevención de las patologías de origen bacteriano se resumirían en tomar muestras periódicamente para su análisis, realizando el aislamiento e identificación del agente infeccioso implicado y ver, mediante antibiogramas, qué antibióticos son sensibles para evitar fracasos en el tratamiento.

Es esencial usar estos antimicrobianos de manera racional, realizando blanqueos durante las fases de producción implicadas y en el grupo de animales más de esta manera reduciremos la presión de infección.

Debemos utilizar vacunas comerciales de eficacia y seguridad probada, elaborando un calendario de vacunación congruente. Especialmente debemos incidir en la vacunación frente a mal rojo desde las dos primeras dosis aplicadas en los primales a los 100 y 120 días de vida y revacunando cada tres meses y así evitaremos sobresaltos desagradables de brotes en las fases avanzadas de cebo y terminación en montanera. Junto a esta típica enfermedad del cerdo ibérico debemos incluir en el plan sanitario la vacunación de Pasteurellosis antes de la entrada en cebo y en montanera.

Enfermedades originadas por parásitos

Los cerdos ibéricos, por su idiosincrasia, son extremadamente susceptibles a sufrir infecciones tanto internas como externas. La importancia de estos agentes patógenos no radica tanto en el número de bajas que provocan, sino en las pérdidas económicas que pueden acarrear por las repercusiones tan negativas que tienen en el crecimiento de los animales y el menor rendimiento productivo general que sufren los animales infestados por parásitos.

Dentro de los parásitos externos más comunes en el cerdo ibérico nos encontramos a los ácaros de la sarna, los piojos, las garrapatas (importantes vectores capaces de transmitir enfermedades a los cerdos), las moscas y las pulgas. Para su control deberíamos seguir una serie de puntos como hacer un buen diagnóstico. En determinados casos convendría hacer raspados de piel y enviar las muestras al laboratorio. Es conveniente hacer un uso estratégico de los acaricidas y los insecticidas, adelantándonos a la época en la que es más probable e insidiosa la infestación por este tipo de parásitos, repitiendo los tratamientos para asegurarnos que hemos cubierto todo el ciclo del parásito y que no quedan huevos o formas juveniles que reaviven el proceso pasado un determinado espacio de tiempo. También deben curarse las lesiones provocadas para evitar la contaminación bacteriana de las mismas.

Los parásitos internos que afectan al cerdo ibérico tienen especial relevancia, sobre todo, en aquellos animales mantenidos en condiciones extensivas. Son de especial relevancia las helmintosis gástricas y/o intestinales, las parasitosis broncopulmonares, las musculares, e incluso las sistémicas. Las medidas preventivas a tomar para el control de los parásitos internos incluyen muestreos coprológicos para identificar y valorar la infestación. Conocidos las parasitaciones debemos establecer un calendario de tratamientos antiparasitarios estratégicos aplicando los tratamientos antes de las épocas del año mayor incidencia.

Independientemente de la estrategia seguida a la hora de elaborar un plan sanitario específico y propio para cada explotación teniendo como base sus características inherentes, debe asentarse sobre diagnósticos serios y actualizados. La necesidad de enviar muestras corrientemente para el análisis y la interpretación de las mismas, han de dar una idea global sobre cómo se encuentra el «estatus» sanitario de la explotación y, en función de ello, establecer el mejor programa.

No se trata de vacunar frente a todo ni de tratar frente a todo. Se trata de hacer un ejercicio de profesionalidad a la hora de dar el mejor enfoque a la sanidad de la explotación y de ser responsables en el uso de los distintos principios activos farmacológicos. Se elaborará aquel plan sanitario que se ajuste a las necesidades sanitarias de la explotación siendo compatible con la estabilidad económica de la misma.

Un plan sanitario no se debe interrumpir ante la ausencia de sintomatología en los animales. En muchas ocasiones, la interrupción en la ejecución de un plan sanitario retrotrae a la explotación a situaciones anteriores a la instauración del programa. Volver atrás, muchas veces, sale más caro que seguir hacia adelante. Además un plan sanitario es un plan preventivo, no curativo. Los resultados, si se hacen las cosas bien, se verán a medio plazo y se prolongarán en el tiempo. Y porque ante la aparición de un brote agudo de la enfermedad que fuere, los animales sometidos a un correcto plan sanitario estarán más preparados para afrontar la patología.

FUTURO DEL SECTOR

«La nueva norma de calidad publicada en el Real Decreto 1469/2007, por el que se aprueba la «Norma de Calidad para la Carne, el Jamón, la Paleta y la Caña de Lomo Ibéricos», cuyo fin primordial es establecer unos cánones de calidad que deben cumplir las distintas categorías de productos del cerdo ibérico para que los consumidores, que constituyen el target de las empresas de distribución, así como de los profesionales de la restauración, dispongan de una garantía más homogénea y de un etiquetado claro que permita diferenciar unas de otras y poder elegir de acuerdo con sus necesidades.

En síntesis, con esta «Norma del Ibérico» se pretendía proporcionar una herramienta que respondiera, al menos, a cuatro objetivos: informar al consumidor para que realice una elección adecuada a sus intereses; favorecer la lealtad en las transacciones comerciales entre los productores del sector productor e industrial; dotar de mecanismos de control a las autoridades competentes para desarrollar su trabajo, de manera que se garantice la unidad de mercado; preservar un modelo productivo tradicional, ligado a una raza (el cerdo ibérico) y a un ecosistema (la dehesa) que determinan no sólo unas características de calidad del producto final, sino la sostenibilidad de una producción ganadera unida como pocas a la tradición y al medio natural.

Otro aspecto que se ha reforzado en el nuevo Real Decreto, por su trascendencia en la calidad y la seguridad alimentaria, es la exigencia de una trazabilidad desde el origen y a lo largo de toda la cadena de producción y comercialización de los productos del ibérico, para garantizar la veracidad de las designaciones raciales y de la alimentación que figuran en el etiquetado.

Entre las grandes novedades de la Norma se incluye la carne fresca en su ámbito de aplicación, ya que se trata de piezas con un alto valor añadido y que han adquirido un prestigio entre los consumidores. También se definen algunos términos importantes, como «dehesa» o «montanera» y se regula el aprovechamiento de estas superficies para adecuarlo a las producciones, sin poner en peligro el equilibrio entre

la producción porcina y un ecosistema particularmente frágil. Se identifican las parcelas y recintos utilizados para las menciones «bellota» y «recebo», con el fin de garantizar que las producciones ligadas a este ecosistema (bellota y recebo) se han alimentado aprovechando los recursos naturales que ofrece.

Establece requisitos exigibles a la materia prima, poniéndose un énfasis especial en los aspectos relacionados con la raza. Así, se exige que los animales ibéricos puros procedan de progenitores (madre y padre) inscritos en el Libro Genealógico. Asimismo, se aumenta la edad de sacrificio de los animales, lo que repercute positivamente en la calidad de la canal. Fija criterios más estrictos en los requisitos para la elaboración del jamón, la paleta y la caña de lomo ibéricos, aumentando los periodos de curación que, para los jamones, oscilará entre 500 y 600 días, y para las paletas, entre 300 y 330 días, dependiendo del peso de las piezas en fresco. Para los lomos, la norma establece un periodo mínimo de elaboración de 80 días.

Se establece la nueva designación, referida al tipo de alimentación, «cebo de campo». De esta manera, se consigue una mayor segmentación del mercado, proporcionando una amplia gama de productos que cubren todas las demandas, que estará disponible en el mercado en el primer semestre de 2010, tras pasar los periodos de elaboración correspondientes.

Se clarifica que la denominación de venta que figura en el etiquetado debe estar constituida por «el nombre» y «los dos apellidos» del producto, refiriéndose el «nombre» al tipo de producto (jamón, paleta, caña de lomo o lomo embuchado, en el caso de los productos elaborados; o la designación de la pieza según las denominaciones del mercado para los procedentes del despiece de la canal que se comercializa en fresco). El «primer apellido» hará referencia a la designación racial (Ibérico Puro o Ibérico) y el «segundo apellido» al tipo de alimentación (de bellota o terminado en montanera, de recebo o terminado en recebo, de cebo de campo o de cebo), aunque esta última sea opcional en el caso de los productos procedentes del despiece de la canal que se comercializan en fresco.

Tiempos difíciles, tiempos de incertidumbre

Según Antonio Carrasco Cabrera, presidente de AICE-Huelva, el sector está atravesando tiempos francamente difíciles, tanto para industriales como para ganaderos. ¿Por qué?:

Por la influencia de la situación general del estado en que se encuentra nuestra economía:

- Regresión y caída del consumo.
- Enormes dificultades para conseguir financiación.
- Problemas de cobro y aumento preocupante de insolvencias.

Por la existencia de una crisis particular del sector, cuya responsabilidad es achacable sólo a los agentes económicos sectoriales, cuyas consecuencias son:

- La existencia en la actualidad de un exceso de oferta de jamones y paletas que tiene totalmente colapsado el sector.
- Esto provoca la necesidad imperiosa de deshacerse de este «sobrestock», las piezas comienzan a pasarse de curación, la competencia es atroz y la capacidad de aguantar financieramente es casi nula sin ayuda de los bancos, es decir, sin liquidez no es soportable.
- Todo ello conduce a vender por debajo de los costes y por tanto a la descapitalización inexorable de las empresas.
- Las pérdidas de valor de las existencias acaecida entre el periodo 2009 y 2010, procedentes de los jamones y paletas producidos en 2007 y 2008 se estima en unos 1.000 millones de euros.

El futuro inmediato

¿Cuánto tiempo durará esta situación? Se ha prolongado durante todo 2011, debido a los sacrificios masivos de 2008 y parte de 2009. Como consecuencia del grave problema económico generado, se está

produciendo un fracaso en el número de sacrificios y por tanto una brusca caída de la actividad industrial que nos conduce a pérdidas de explotación.

Los descensos de cerdos sacrificados generan un clima de incertidumbre en los ganaderos que ven peligrar el futuro de sus explotaciones y por tanto mucha actividad industrial y ganadera está desapareciendo sin vislumbrar cambio alguno a corto plazo.

Es necesario reflexionar sobre las causas por las cuales se ha llegado a esta situación, reconociendo que algunas cosas seguro se han hecho mal. Si no se analiza con frialdad el problema, difícilmente se podrá seguir adelante, sobre todo el sector tradicional del cerdo ibérico (tanto industriales como ganaderos). Es necesario plantear reformas, clarificar conceptos y llegar a posibles soluciones.

Por todo lo anterior cabe decir que el ibérico, uno de los sectores más representativos y conocidos de la industria cárnica española, necesita un periodo de reflexión que se está produciendo mientras se desinfla lo que se dio en denominar como «la burbuja del ibérico». Para llevar a cabo esto, quizás sea bueno analizar el momento actual y ver los retos y oportunidades de futuro que tiene que, sin duda, son muchas.

Manuel Ramos Minero (Inga Food, S. A., Grupo Nutreco España) en la mesa redonda «Estrategias y oportunidades en la producción, industria y comercialización del cerdo ibérico» del IV Foro ANVEPI celebrado este año en Talavera de la Reina, propuso como estrategias, la importancia de ser competitivos, bajando el coste de producción, trabajar con un proyecto productivo y genético firme, con una base alimenticia de garantías y homogénea. Producir un cerdo ibérico rentable para productor e industrial, con garantías de suministro y calidad diferenciada y homogénea. Asegurar trazabilidad y seguridad alimentaria. Establecer una red de comercialización bien definida con acuerdos estables a medio-largo plazo.

Para conseguir estas estrategias debemos apostar por una verticalización del sector, donde todos los eslabones de producción-comercialización-transformación-distribución se encuentren bien definidos y

enlazados (solamente conociendo nuestro negocio y manifestando un claro interés por la mejora continua seremos capaces de participar activamente en el sector del ibérico en los próximos años).

En la ponencia de clausura presentada por nuestro querido compañero Quintiliano Pérez Bonilla y como colofón del III Foro ANVEPI, Miguel Ángel Díaz Yubero nos ofreció una excelente y clarificadora visión del sector ibérico con la ponencia titulada «Evolución y adecuación en el sector del porcino ibérico».

Tras un pequeño recorrido histórico de la evolución de nuestro mercado que desde el 1987 disfrutábamos con tranquilidad y propició la expansión, en la actualidad la crisis ni es aislada ni va a pasar rápidamente. Aseguró que esta depresión será profunda y duradera, que no se repetirán escenarios de 2005-2006 y señaló que cuanto antes debería ponerse el precio real a las cosas y terminar con los delirios de grandeza.

Su siguiente reflexión se orientó en que realmente lo que vendemos son expectativas, y si esta venta no se cumple, malamente avanzaremos; debemos de vender la realidad y es imprescindible la transparencia. Hizo varias referencias concretas al sector comercial de los productos del cerdo ibérico, tales como la foto de un cerdo en montanera en una etiqueta de un jamón de cebo en granja, y esto sin duda no ayudará a la necesaria transparencia.

Por último se centró en el jamón ibérico puro de bellota y en el otro, indicando que si el primero es excelente y con un tope de valoración de 10 sobre 10, el otro es buenísimo y puede estar en un 8 sobre 10. Hay que ponerle pronto la denominación correcta y siempre apostar por la calidad, la identidad y la diferencia.

Como ejemplo final puso la situación de los vinos espumosos: el champagne y el cava; como la determinación legal de sólo llamar champagne al elaborado en Francia y no permitirlo a el elaborado en otras partes como en Cataluña, tras un periodo tormentoso (turbulento) y de incertidumbre, se produjo (la oportunidad) de apostar por un producto bien diferenciado con calidad e identidad propia y con mejor precio. En resumen, dos productos excelentes de vino espumoso, como

es el caso del jamón ibérico, y el resultado del trabajo bien hecho que ha permitido que las ventas de cava hayan sobrepasado a las de champagne en volumen de exportación en 2009. Sin duda un buen ejemplo a seguir.

Para finalizar quisiera recordar a Baltasar de Alcázar con su poema «Preso de Amores»:

*Tres cosas me tienen preso de amores el corazón la Bella Inés,
el jamón, y las Berengenas con queso. Alega Inés su beldad: el jamón,
es de Aracena, el queso y la berengena su española antigüedad.*

Gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO DE HERRERA, G. (1513): Agricultura General. Capítulo XXXVII. «Qué tal han de ser los berracos y las hembras para hacer buenas crías». Reeditado por el M.A.P.A. en 1988.
- ALVES, E. (2003): Mitochondrial DNA sequense variation and phylogenetic relationships among Iberian pigs and other domestic and wild pig populations. *Animal Genetics* 34: 319-324.
- ALVES, E.; FERNÁNDEZ, A.I.; RODRÍGUEZ, M.C.; OVILO, C. y SILIÓ, L. (2008): «Tres pesquisas sobre el origen del Manchado de Jabugo». *Información Técnica Económica Agraria* 104 (2): 308-313.
- ANALISTAS FINANCIEROS INTERNACIONALES (2007): Clima, posicionamiento y tendencias del sector porcino español (Excelpork, 2007).
- APARICIO MACARRO, J.B. (1988): El cerdo ibérico. Premio de Investigación 1987, convocado por Sánchez Romero Carvajal Jabugo, S. A. Huelva.

- APARICIO SÁNCHEZ, G. (1944): Zootecnia especial. Etnología compendiada. I Edición, Córdoba.
- APARICIO TOVAR, M.A. y VARGAS GIRALDO, J.D. (2001): «Análisis de la evolución de los censos y sistemas de producción del cerdo ibérico». *Estudios Agrosociales y Pesqueros* 193: 87-118.
- APARICIO TOVAR, M.A. y VARGAS GIRALDO, J.D. (2002): Análisis de la evolución de los precios del cerdo ibérico, 1987-2001. *ANAPORC* 222: 101-107.
- BUXADÉ CARBÓ, C. (1984): Capítulo III. «Las razas porcinas autóctonas españolas». En «Ganado porcino. Sistemas de explotación y técnicas de producción». Ediciones Mundiprensa. Madrid.
- CLEMENTE, I.; MEMBRILLO, A.; AZOR, P.; DORADO, G.; RODERO, A. y MOLINA, A. (2006): «Algunas consideraciones sobre las diferentes clasificaciones del tronco porcino ibérico: una propuesta integradora». *In solo cerdo ibérico* 16: 7-18.
- CLEMENTE *et al.* (2007): *Libro de Actas de las IV Jornadas Ibéricas de razas autóctonas y sus productos tradicionales: innovación, seguridad y cultura alimentaria*. Sevilla, 217-223.
- CRUZ, J. (2010): «El sector ibérico necesita reflexionar sobre cómo encauzar su futuro para evitar repetir la situación actual». *Eurocarne* 186: 43-56.
- DE JUANA SARDÓN, A. (1952). «El cerdo de tipo ibérico en la provincia de Badajoz». *Archivos de Zootecnia* 1(4): 387-398.
- DIÉGUEZ GARBAYO, E. (1992): «Historia, evolución y situación actual del cerdo ibérico». En: *El cerdo ibérico, la naturaleza, la dehesa*. Simposio de Cerdo Ibérico (Zafra, 30 de septiembre y 1 de octubre). Editado por el M.A.P.A.
- DIÉGUEZ GARBAYO, E. (2001): «Base animal: pasado, presente y futuro». En: *Porcino ibérico: aspectos claves*. Coordinado por Carlos Buxadé y Argimiro Daza. Ediciones Mundi Prensa, Madrid.

- FORERO VIZCAÍNO, F.J. (1999): *Estudio comparativo de cinco estirpes de cerdo ibérico*. Editado por la Diputación Provincial de Huelva.
- GÁZQUEZ ORTIZ, A. (2002): «El jamón en la gastronomía española». *Apuntes para la Historia*.
- JUÁREZ *et al.* (2007): *Libro de Actas de las IV Jornadas Ibéricas de razas autóctonas y sus productos tradicionales: innovación, seguridad y cultura alimentaria*. Sevilla, 227-232.
- LAGUNA SANZ, E. (1998): *El cerdo ibérico*. Ediciones Mundi Prensa, Madrid.
- LUCIO JUNIO MODERATO COLUMELA (1988): *De los trabajos del campo*. M.A.P.A. y Siglo XXI, Madrid.
- MATEOS NEVADO, B. (1966): *La raza porcina Manchada de Jabugo (Huelva). Origen, desenvolvimiento, estudio biométrico y rendimiento*. Universidad de Sevilla.
- MOLINA, A.; MEMBRILLO, A.; AZOR, P.J.; PEÑA, F. y DORADO, G. (2008): «La certificación racial en el cerdo ibérico: ¿mito o realidad?» *Información Veterinaria* 7: 20-25.
- MORENO ROJAS, R. (2010): *El hombre cerdívoro: Historia y gastronomía de los productos del cerdo*. Aula Porcina. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.
- PINHEIRO MACHADO, L.C. (1973): *Los cerdos*. Editorial Hemisferio Sur.
- REAL DECRETO 1083/2001: La norma de calidad para el jamón ibérico, paleta ibérica y caña de lomo ibérico elaborados en España. *BOE* número 247, de 15 de octubre de 2001.
- REAL DECRETO 1469/2007: La norma de calidad para la carne, el jamón, la paleta y la caña de lomo ibéricos. *BOE* número 264 del sábado 3 de noviembre de 2007.

RUEDA, L. (2004): *Manual de cerdo ibérico*. Editado por AECERIBER.

VARGAS, J.D. y APARICIO, M.A. (2000): *El cerdo ibérico en la dehesa extremeña. Análisis técnico y económico*. Caja Rural de Extremadura y Diputación de Badajoz. Badajoz.

VENTANAS, J. (2006): *Tesis Doctoral*. Universidad de Extremadura.

WIENBERG, D. y SOBRINO, F. (1958): *El ciclo del cerdo en España. Investigaciones sobre las fluctuaciones de producción y de los precios desde 1939 a 1956*. Ed. Dpto. de Economía Agraria del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

**RAMÓN Y CAJAL, DEL RÍO HORTEGA Y
ABELARDO GALLEGO**
*(y las Cátedras de Patología General y Exploración Clínica
con Histología y Anatomía Patológica de 1922)*

EXCMO. SR. D. PAULINO GARCÍA PARTIDA

Académico de Numero

19 de diciembre de 2011

Por su peculiaridad, nos referiremos a la convocatoria de Cátedras, más numerosa (cinco plazas) que el Ministerio de Educación haya convocado de las disciplinas de nuestras especialidades.

La presidencia del tribunal recayó en D. Santiago Ramón y Cajal, quien con Golgi, había obtenido el premio Nobel de Medicina, dando una singular notoriedad a esta convocatoria, ya que en la misma se permitió la presencia de médicos, el tribunal estuvo integrado por D. Dalmacio García Izcara, Director de la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid, Académico Numerario de la Real de Medicina, Vocal del Consejo Nacional de Sanidad, al igual que Miembro del Consejo Nacional Agrario, máxima figura de la «clase veterinaria» en aquella época y persona totalmente vinculada a Ramón y Cajal; D. Juan Morros García, Catedrático de Fisiología y en aquellos momentos Director de la Escuela Superior de Veterinaria de León; D. Tiburcio Alarcón, Catedrático de Patología General y Médica de la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid, con posterioridad obtuvo el sillón de la Real Academia de Medicina a la muerte de D. Dalmacio, disputándosela a Abelardo Gallego

opositor en esta convocatoria, y D. José Jiménez Gazto, Catedrático de la Escuela Superior de Veterinaria de Zaragoza.

Entre los numerosos firmantes de esta oposición, hubo algún médico, cual es el caso de Del Río Hortega, si bien no llegó a realizar ningún ejercicio, como con posterioridad indicaremos. Por parte veterinaria los firmantes fueron, Abelardo Gallego, Rafael González Álvarez, Tomas Rodríguez, Miguel Toledano, Germán Saldaña y Jesús Culebras.

En la gestación de esta singular convocatoria se produjeron un sinfín de circunstancias, que pretendemos analizar y que nos ayudarán a aclarar algunos hechos que consideramos trascendentales en el devenir de nuestra especialidad.

La convocatoria permitía que concurrieran a esta oposición tanto veterinarios como médicos, llegando algún médico a realizar los primeros ejercicios. De la evolución de este acto académico, tuve noticia verbal y directa por el que fuera General Veterinario D. José Sancho, ya que acudió al desarrollo de los ejercicios, siendo él alumno de la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid y asiduo ateneísta, no conocía con anterioridad a Abelardo Gallego, pero le produjo un sentimiento de admiración, dado lo profundo de sus conocimientos, sobre todo en Anatomía Patológica, como ateneísta, siguió con la gran atención la actuación de Miguel Toledano, profesor auxiliar numerario de la Cátedra de Patología Médica, cuyo titular era Tiburcio Alarcón, sobresaliendo según él su actuación en el campo de la Medicina Clínica, hombre brillante en sus exposiciones orales, no llegando a comprender el porque obtuvo la última plaza de los aprobados, dado que bajo su criterio de alumno, debió ser favorecido con una mejor calificación.

Esta oposición tuvo una serie de premisas, que considero debemos analizar; dado que D. Santiago Ramón y Cajal, presidente del tribunal, llegó a manipular incluso el temario, para de esa forma facilitar la presentación a la misma de Pío del Río Hortega, y así compensar a este ilustre investigador de la reprochable actitud no siempre justificada, que para con él había tenido D. Santiago, que originó un largo contencioso en su conjunto muy desfavorable para los intereses de Del Río Hortega. De alguna forma D. Santiago

pretendió compensarle con la obtención de la Cátedra de la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid.

Hemos de remontarnos a la incorporación de Del Río Hortega al equipo de D. Santiago, desde su Valladolid natal donde cursó medicina, y vocacionalmente con unos ínfimos medios, realizó una serie de trabajos que lograron recabar la atención de D. Santiago, incorporándole al equipo de su discípulo, el malogrado Achúcarro, con el cual Del Río alcanza cotas de formación muy elevadas, tanto es así, que a la prematura muerte de este insigne sabio español, Del Río Hortega se ocupó de la dirección de su laboratorio.

Digamos que dos caracteres tan complejos e incluso antagónicos como los de D. Santiago y D. Pío, no facilitaron que su relación en el día a día fuera no ya amistosa, sino incluso fluida, si bien en todo momento Del Río Hortega, se dirige a D. Santiago como «querido y admirado maestro», incluso su póstuma y recobrada autobiografía editada por el CSIC, lleva por título «El Maestro y yo».

D. Pío no proviene como la mayoría de sus discípulos de Ramón y Cajal de su propia Cátedra, se incorporo de su Valladolid natal, con una formación más patológica, que la del propio D. Santiago, que proviene de una Cátedra de Anatomía. D. Pío era un hombre débil, apocado, hipocondríaco, con problemas económicos, que habita en una pensión de estudiantes en la calle de Prado, 10, por la que con gran esfuerzo paga 4 pesetas diarias, sus penurias económicas le ocasionan más de un problema, en general sus compañeros le tildan de «tacaño», no hizo nunca gala de prestar atención especial por el sexo opuesto, lejos de él las francachelas y visitas a burdeles, tan en boga en jóvenes universitarios de su época.

Al hacerse cargo del servicio anteriormente regentado por su maestro Achúcarro, se enfrenta con el conserje del laboratorio «Tomás, mutilado de Cuba, hombre de máxima confianza de D. Santiago, al que tanto él como su mujer sirven y adulan en todo, transformando este servilismo en despotismo sobre los numerosos miembros de la «escuela cajaliana»; suministra los animales de laboratorio para experimentación, imponiendo precios a su antojo, que le aporta un

singular personaje «el gitano», que rentabiliza e incluso revende algunos animales, lo elevado de los precios y el exiguo presupuesto del laboratorio de D. Pío, promovió una guerra sorda, en la cual el tal Tomás acusó a D. Pío, «de ausentarse del laboratorio», tener alumnos sin permiso de D. Santiago, descalificar a Cajal y a sus métodos con sus alumnos, etc. La tensión se hizo insostenible cuando por orden de D. Santiago, Tomás acude a la pensión de Prado, 10, para «interesarse por la enfermedad de D. Pío», y en la escalera encontrarse con D. Santiago, al interrogarle por su presencia en este edificio, le contesta que cumpliendo sus órdenes, acude a la pensión de D. Pío, difícilmente es aceptada esta contestación por D. Santiago, habida cuenta que en una de las buhardillas de este edificio, D. Santiago tiene instalado un laboratorio fotográfico, donde realizó una brillante labor, creando los métodos básicos de la fotografía en color; fruto de este trabajo es el magnífico libro que publicó sobre la fotografía en color, tanto la portera como los vecinos afirmaban que a este estudio acudían algunas jóvenes de buen ver como modelos, derivadas por su gran amigo Benllure. Es el propio D. Santiago el que visito a D. Pío en la pensión, trascurridos varios días.

Este lamentable encuentro se relacionó con un ya largo litigio entre D. Santiago y D. Pío, sobre la publicación por parte de Del Río de sus hallazgos sobre la «microglía», dado que D. Santiago creyó que Roberstson ya había identificado esta entidad celular del sistema nervioso central, por ende D. Santiago no contó con Del Río en la reedición de su «Tratado de Histología», esto provoco en D. Pío un marcado estado de desánimo y desolación ante la actitud del que él consideraba su maestro.

El final de la relación entre Cajal y Del Río se produce el 20 de octubre de 1920, cuando D. Santiago le dirige una carta a D. Pío, en la que tras acusarle de haber actuado él y sus discípulos en forma contraria a los intereses de Cajal y los suyos, llegándole a decir «en cuanto a que usted no es discípulo mío sino de Achúcarro (lo cual es cierto) le indica que gracias a sus consejos usted utilizó el formol urano y el oro sublimado, así como el fijador de formol bromuro, gracias al cual ha logrado usted teñir la neuroglía normal y patológica», finalizando con la siguiente determinación:

«En conclusión: a fin de que nuestros respectivos laboratorios no se conviertan en campo de Agramante, perdiendo el tiempo en di-
mes y diretes y en rencillas que pueden terminar en enojosos choques
personales, le ruego a usted que no vuelva a poner los pies en mi la-
boratorio: Podrá usted trabajar en el laboratorio del Hospital o en el de
Calandre en la Residencia de Estudiantes, mientras yo gestiono de la
Junta la adquisición un local donde pueda usted desahogar impunemente
su orgullo y su mal humor.

Esperando la satisfacción de no volver a verle a usted más, tanto
en beneficio de mi salud como en la de usted, le saluda por última vez
su ex amigo y ex protector S. Ramón y Cajal. Madrid, 9 de octubre
de 1920».

Si observamos el callejero matritense de esta zona concreta, po-
demos observar, que hay una extraña coincidencia, ya que estos hechos
se van a desarrollar en un espacio mínimo, de no más de 100 metros
de distancia, Prado, 10, Café del Prado sito en esta calle, esquina a la
de León frente al Ateneo de Madrid, sito en Prado, 21.



Ilustración 1: *Plano Calle Prado.*

Consecuentemente Del Río tomó la decisión de trasladarse a la «Residencia» a un pequeño espacio cedido por el Histofisiólogo Dr. Calandre, con la anuencia del Profesor Negrín, responsable de este laboratorio, y si bien en palabras de Del Río «en el rincón de la residencia era angustioso desenvolverse en él», bajo su dirección logró irle ampliando, incorporándose al mismo Jiménez de Asúa, Collado, Luna (histopatólogo que trabajó con Cajal, y cuyo discípulo más identificado fue D. Rafael González Álvarez), López Enríquez, Alberca, sumándose posteriormente Abelardo Gallego tras la obtención de la cátedra de Madrid, así como Manuel Pérez Lista, Antón Llombart, Isaac Costero, Vaquero, Ortiz Picón, etc.



Ilustración 2: *Ateneo de Madrid.*

El Profesor Negrín, al igual que el histofisiólogo discípulo de Cajal, Luis Calandre, no solo facilitaron la integración de Del Río en los locales de la residencia, sino que lograron que el espacio cedido a este se fuera ampliando, así como la asignación económica se incrementó, lo que permitió la compra de animales, de reactivos y algún material de laboratorio,

hasta su traslado al Instituto del Cáncer (Instituto Príncipe Alfonso) recientemente inaugurado, dirigido por el eminente cirujano profesor Goyanes.

Al anunciarse la vacante de la cátedra de histología de la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid, el entorno de Del Río, encabezado por Negrín y Calandre, organizaron un «complot» (en palabras de Del Río) para obligarle a efectuar las oposiciones, es el propio Negrín quien se personó en Prado, 10, la noche anterior de cerrarse el plazo, para firmar las oposiciones, demandando de Del Río la firma de la misma, indicándole que este es el deseo manifestado por D. Santiago Ramón y Cajal.

Del Río firmó esta oposición, si bien el 20 de enero se dirige por carta autógrafa a Ramón y Cajal. Por su singularidad e importancia reproducimos la misma en su totalidad.

D. Santiago Ramón y Cajal

Mi querido maestro: en relación con las cátedras de Histología de las Escuelas de Veterinaria que U. ha de presidir, me considero obligado a manifestarle lo siguiente:

1.º que permití dichas oposiciones a instancias reiteradas de Seguí y otros amigos, sin tener, por el momento, por cierto dudado de efectuarlas y a prevención de que las circunstancias me obligaran a cambiar de orientación científica y a estudiar una disciplina (la patología general) bastante distanciada de mi especialización, para la que carezco de aptitudes.

2.º, que al iniciarse en las Escuelas de Veterinaria una violentísima protesta contra la admisión de médicos a dichas oposiciones y conocer el duro clamor expresado por los veterinarios de que las cátedras de Histología pesan para ellos,

Ilustración 3: Primera página. Carta entre D. Pío y D. Santiago.

la intencion suya de oponerse por todos los medios a que los medios las desem-
penasen, tuie propósito firme y decidido
de renunciar a unas oposiciones que,
contrariando mi verdadera vocación, me
suspension a los manejos y coacciones
de los veterinarios.

3.º que me he vuelto a pensar en di-
chas oposiciones hasta hace pocos dias
en que, sabiendo por referencias de ami-
gos la inclinacion de U. en favor mio
determiné aceptar la publicacion del
questionario para permitir o no en mi
primera resolucion, segun que se contini-
de presa o no de mi dominio.

4.º, que al leer el cuestionario me
he persuadido de la imposibilidad de
dominar la parte de patologia general
y parasitologia que forma ^{la parte} ~~una~~ de las
ceras partes de los temas. Disto es que
los 27 temas de histologia y los 25 de
anatomia patologica para un lector es-
pecialmente para mi (cu lo que veo la
mano amiga de U) y que con ellos po-
dia desempeñar un papel diverso, pero
es natural que me tocaren en suerte

Ilustración 4: Segunda página. Carta entre D. Pío y D. Santiago.

El 22 de enero de 1922, Ramón y Cajal se dirige a Del Río, ini-
ciando su misiva con un «mi querido amigo»: Opino que no debe usted
retirarse. Pensando en usted redacté y fueron admitidas las primeras 60
preguntas, pero como son lo menos 19 á 20 los opositores, y está manda-
do que cada ejercicio figuren en el bombo 100 papeletas como mínimo,
completaron los jueces veterinarios el resto hasta 150, según creo.

Ahora bien, de las añadidas, ocho son de autopsias y otras de
patología general. Muchas de estas últimas aluden a cuestiones de inmu-
nidad, bacteriología, etc., comunes a la medicina humana y veterinaria.
Quedan otros temas exclusivamente veterinarios que podrá usted consul-

Con ternas predominantes.
 O sea U. que siente más de perder
 sus esperanzas y deseos que perder la
 posibilidad de ser catedrático.
 Conociendo mis convicciones intencio-
 nes para cumplir el deber de
 agradecer mi agradecimiento con
 sincero,
 Agradecemos siempre de H. aff.
 Desqueto y. O. S. in.
 copia.
 20 Enero de 1942

Ilustración 5: Tercera página. Carta entre D. Pío y D. Santiago.

tar rápidamente estos días en algún libro de la escuela. Note usted que de no ser usted el primero en actuar, algunos temas veterinarios quedarán fuera de juego y que a la postre quedarán muy pocos.

Considere, además, que si los temas de patología general, pueden ser familiares a los veterinarios, los de histología y anatomía patológica quizás los conozcan poco, y por lo tanto las posibilidades de acertar se contrapesen.

Además, yo pienso que cualquiera que sea el resultado de los ejercicios, insistiré personalmente en la obra personal de usted, enormemente superior, cualitativa y cuantitativamente a la de Gallego, el único que aporta trabajos y tengo esperanzas de convencer al tribunal para que sea usted propuesto para la cátedra de Madrid.

Es más, por si el prejuicio de no ser veterinario se cotizara muy alto, yo pienso alegar que usted, para ponerse en regla, no tendrá inconveniente de hacer esa carrera, facilísima, cuando se conocen las asignaturas de la de Medicina.

Ítem más en cuantas oposiciones de Veterinaria he cooperado yo como juez, he advertido que el nivel intelectual y de cultura de los candidatos es bajísimo y no podrían, en ningún caso, hacer frente a un opositor médico, culto y bien orientado.

«Esperando desista usted de su renuncia, sabe que le quiere de veras su amigo y compañero S. R. Cajal».

Del Río Hortega prefirió visitar personalmente a D. Santiago, quien tras las obras en la calle Sevilla y la desaparición del café Suizo y por ende la peña de amigos por él presidida, se refugió en la soledad del café Del Prado, en la esquina de la calle de León con la de este nombre, en cuyo ventanal de la esquina se podía ver la figura de un solitario Cajal, entre las cuatro y cinco y media de la tarde medio dormitando sobre algún cuadernillo ilustrado posiblemente infantil.

Según relata el propio Del Río, «D. Santiago no se sorprendió al verme, preguntándome qué me llevaba por allí, sencillamente expresarle mi agradecimiento e insistir en mis explicaciones. Dijo que hacía mal en no presentarme, que había hablado con García Izcará y contaba con su apoyo».



Ilustración 6: *Monumento a García Izcará.*

Hablaron de sus actividades y proyectos, así como de las cada vez más manifiestas dolencias de D. Santiago, no obvió en la charla referirse a la microglía y a la oligodendroglía, llegando a afirmar que es

indudable «que si Roberstson había visto algo de la primera debió ser harto fragmentariamente. Su prioridad era por tanto muy discutible y él lo reconocería en su momento oportuno». Al despedirse D. Santiago le manifestó: «Si no quiere molestarse en ir al laboratorio, aquí me encontrará casi todas las tardes».

Tras obtener Abelardo Gallego la cátedra de Madrid, este sintió deseos de incorporarse al laboratorio de Del Río. Habían tenido una larga relación epistolar, por ello cuando se conocieron personalmente, según este, eran ya viejos amigos, logrando que la Junta le nombrase ayudante. Del Río lo definió de la siguiente manera:



Ilustración 7: *Del Río y sus discípulos en la Residencia.*

Gallego era un hombre singular, a solas, espiritualmente a solas, en el ambiente somnoliento de Santiago, sin nadie que le guiara ni le estimulase, obtuvo una formación histológica e histopatológica notable,

creó medios de tinción muy valiosos y se inició en la investigación. Poseía, es obvio decirlo, dos cualidades esenciales: voluntad y entendimiento.

Era además un revolucionario, en el más vasto sentido de la palabra. Siempre llevaba corbata roja, simbólica, no tanto por sus ideas políticas, sino por su espíritu detractor de tópicos y convencionalismos y depurador de toda suerte de podredumbres.

Como Catedrático procedía revolucionariamente siguiendo procedimientos pedagógicos modernos contrarios a los de sus colegas.

Como ya hemos indicado, Gallego obtuvo brillantemente la Cátedra de Madrid, Rafael González Álvarez la de Zaragoza, Tomás Rodríguez la de Santiago de Compostela, Saldaña la de Córdoba, Miguel Toledano, a la sazón auxiliar (numerario) de la Cátedra de Médica, cuyo titular era Toribio Alarcón, prefirió permanecer en este cargo y no desplazarse a provincias. Tras la jubilación de este, ocupó la titularidad de esta cátedra, si bien al crearse la «Dirección General de Ganadería», las dificultades creadas por el «decretazo de Gordón», al ser incorporados los estudios de Veterinaria plenamente a la Universidad con rango de licenciatura y doctorado (7/12/1931), impidió que se realizaran los oportunos concursos, desempeñando la Cátedra Miguel Toledano, tras la guerra, fue depurado y separado de la función pública, designándose para este puesto a Carlos Sánchez Botija, quien renunciaría con posterioridad.

Tras la prematura muerte de Abelardo Gallego, se incorporó por traslado a la Cátedra de Madrid, Rafael González Álvarez, discípulo de Luna, colaborador de Del Río Hortega, alcanzando la Dirección de la Facultad de Veterinaria de Madrid, debemos de indicar que pese a ser depurado por el nuevo régimen, pudo solventar tan enojoso problema, gracias a la intervención de dos ilustres ateneístas (Pedro Sainz Rodríguez y José Ibáñez Martín, nombrados sucesivamente ministros de Educación, por el Dictador, asistentes al banquete organizado por el Secretario del Ateneo de Madrid, D. Manuel Azaña, en el restaurante «Botín» al obtener González Álvarez la Cátedra de Zaragoza y que de alguna forma facilitaron, que la sanción fuera mínima y su cumplimiento escasamente controlado.

La escuela de Del Río Hortega, tras la guerra civil, se vio desalojada del Instituto del Cáncer, al encontrarse el mismo en zona de guerra y ser destruido en su totalidad. Se construyó una institución medicoquirúrgica en este espacio, pasando el Instituto del Cáncer (INO) a una dependencia aneja al Hospital Clínico de San Carlos; no obstante al ser nombrado Director D. Julián Sanz Ibáñez, Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Madrid, así como estar desempeñando el cargo de Director del Instituto Cajal del CSIC, albergado en el C.I.B., de reciente construcción inició el desarrollo de un grupo de investigación en el mismo, dado que el Profesor García Orcoyen a la sazón era Director general de Sanidad y Director del C.I.B., lo cual posibilitó esta conjunción, trasladándonos al I.N.O. un grupo de jóvenes doctores, miembros del CSIC, «Julián Sanz Esponera, Carlos Liñán, Salvador González y Paulino García Partida, incorporándonos al servicio de anatomía patológica dirigido por el Dr. D. Manuel Pérez Lista».

En aquella época los diagnósticos anatomopatológicos realizados por el Profesor Pérez Lista, gozaban del máximo prestigio, no solo a nivel nacional, sino incluso internacionalmente, ya que se requería de su colaboración desde otros centros de diagnóstico europeos, acudía al INO dos tardes por semana, donde revisaba atentamente nuestras valoraciones diagnósticas, impulsándonos a un criticismo personal en búsqueda de la máxima responsabilidad en un tema de tanta gravedad como era y es la identificación e incluso valoración de un proceso tumoral. D. Manuel era una figura ya extinta de persona de natural amable y elegante. Nos refirió múltiples anécdotas y sucesos, entre ellos la base de esta conferencia, no obstante siempre tuvo una gran empatía por su maestro Ramón y Cajal.

Nos refirió D. Manuel una singular anécdota, tras inaugurarse la sede del Instituto Príncipe Alfonso (INO), se anunció la visita de D. Santiago Ramón y Cajal al mismo, acompañando a este máximo exponente de la ciencia española, un séquito de autoridades tanto políticas como científicas. El Profesor Goyanes, director del centro, recibió en la puerta del mismo a D. Santiago y su comitiva, al respecto y tras las tensiones que ya hemos descrito Del Río Hortega, haciendo gala de su timidez y humildad, se escabulló entre el personal que masivamente concurría a esta magna visita, no obstante D. Santiago al no ver a Del Río

Hortega demandó su presencia, pidiéndole a continuación permiso para visitar su laboratorio, excusándose públicamente de su actitud anterior para con D. Pío, «los grandes hombres lo son hasta para reconocer sus equivocaciones públicamente», lapidaria frase de Pérez Lista.



Ilustración 8: *Del Río y sus discípulos en el Instituto Príncipe Alfonso (INO).*

Considero que a lo largo de esta disertación hemos demostrado que Abelardo Gallego no fue discípulo de Ramón y Cajal, sino colaborador de Del Río Hortega, tras la muerte prematura de este se incorporó a la cátedra de Madrid por traslado desde Zaragoza de D. Rafael González Álvarez.

El hijo mayor de Abelardo Gallego concurrió a este laboratorio, ya en su época de estudiante, como brillante alumno interno, al finalizar sus estudios surge el desastre de la sublevación militar del 36, incorporándose inmediatamente al ejército regular de la República en su calidad de médico. Muere trágicamente al ser bombardeado su destacamento sanitario en la batalla de Brunete. Estos hechos me fueron referidos tanto por D. Manuel Pérez Lista, como por su compañero de

armas Luis Calandre, (hijo) con el que tuve una relación cotidiana y amistosa hasta su muerte.

Deseo dar las gracias al personal de la biblioteca del «Instituto Cajal» del CSIC, así como al Ateneo de Madrid.

HE DICHO.

POLIFENOLES DE LA DIETA COMO POTENCIALES AGENTES ANTICANCERÍGENOS

DRA. SONIA RAMOS RIVERO

*Dra. en Farmacia por la UCM y Científico Titular del Departamento
de Metabolismo y Nutrición del ICTAN-CSIC, Madrid*

6 de febrero de 2012

1. INTRODUCCIÓN

La carcinogénesis es un proceso complejo que presenta una secuencia de sucesos con múltiples etapas en las que se puede intervenir con el objeto de prevenir, ralentizar o bloquear su progreso [1]. La quimioprevención del cáncer intenta interferir en el progreso de la enfermedad mediante el empleo de sustancias naturales o sintéticas [1]. Los polifenoles presentes en nuestra dieta poseen actividades anti-mutagénicas y anti-carcinogénicas [1]. En este contexto, la prevención del cáncer a través de la intervención en la dieta puede llegar a convertirse en una opción importante, al igual que la identificación de las dianas moleculares moduladas por los compuestos fenólicos en cada etapa de desarrollo del cáncer.

Numerosos estudios llevados a cabo en distintas líneas celulares y modelos animales, así como ensayos epidemiológicos sugieren un efecto protector de los polifenoles de la dieta frente al desarrollo de distintos tipos de cáncer [1]. Estos compuestos fenólicos pueden interrumpir o mejorar el proceso de la carcinogénesis en varias etapas, ya que parecen ser capaces de actuar sobre distintas rutas de señalización

intracelular involucradas en la iniciación, promoción y/o progreso del cáncer [1]. Sin embargo, aún se desconoce cómo los polifenoles regulan e inducen estos efectos.

2. POLIFENOLES

Los compuestos fenólicos, que constituyen uno de los grupos más numerosos de las plantas, se pueden dividir en diez clases generales diferentes, atendiendo a su estructura química, y se ha descrito la existencia de más de 8.000 compuestos diferentes [1, 2]. Los ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos y lignanos son los polifenoles más abundantes en las plantas, aunque los más destacados son los flavonoides y ácidos fenólicos, que suponen el 60% y 30% de los polifenoles de la dieta, respectivamente. A su vez, los flavonoides se pueden dividir en varias clases de acuerdo a su estructura molecular y los principales grupos son: flavonas, flavanoles, flavanonas, flavonoles, isoflavonas y antocianidinas [1, 2] (Tabla 1).

TABLA 1. *Estructura básica y alimentos ricos en flavonoides*

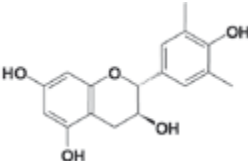
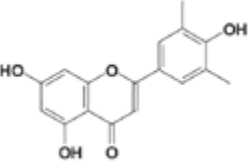
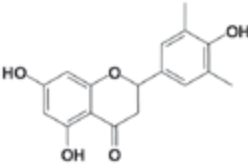
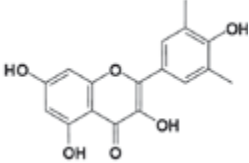
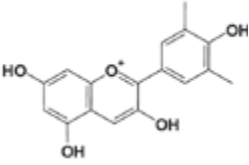
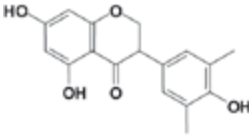
Subgrupo flavonoide	Flavonoides representativos	Alimentos
Flavanoles 	Epigallocatequina-3-gallato Epigallocatequina Catequina Epicatequina	Chocolate, judías, té, vino tinto, manzana, cereza, melocotón
Flavonas 	Luteolina Apigenina Crisina	Pimiento, tomillo Apio Perejil

TABLA 1. Estructura básica y alimentos ricos en flavonoides (cont.)

Subgrupo flavonoide	Flavonoides representativos	Alimentos
Flavanonas 	Naringenina Hesperidina Eriodictiol	Naranja Pomelo
Flavonoles 	Quercetina Miricetina Kaemferol Rutina	Cebolla, manzana, cereza, brócoli, tomate, bayas, té, vino tinto
Isoflavonoides 	Genisteína Daidzeína	Soja, legumbres
Antocianindinas 	Pelargonidina Cianidina Malvidina	Ruibarbo, cereza, fresa, vino tinto

La ingesta de flavonoides depende de los hábitos y preferencias de la población, pero se ha estimado que la ingesta media diaria en el Reino Unido y Estados Unidos oscila entre 20 mg y 1 g [2]. Así pues, dada la significación nutricional y las actividades biológicas de estos compuestos fenólicos, resulta de gran importancia conocer su biodisponibilidad tras la ingesta, ya que estos compuestos son absorbidos y extensamente metabolizados [2].

La concentración y vida media de cada uno de estos compuestos en plasma es muy diferente entre sí. Así por ejemplo, se ha descrito que tras la administración intravenosa de té verde descafeinado en ratas, los niveles más altos alcanzados fueron los correspondientes a epigallocatequina-3-galato (EGCG) en el intestino, y su vida media fue de 173 minutos [2]. Por su parte, los niveles más elevados de epigallocatequina-galato (EGC) y epicatequina se localizaron en el riñón, y sus semividas fueron 29 y 28 minutos, respectivamente [2].

3. EFECTO QUIMIOPREVENTIVO EN CÁNCER: ESTUDIOS EN HUMANOS

Numerosos estudios experimentales y epidemiológicos han mostrado el papel potencial de los polifenoles de la dieta como agentes anticancerígenos [1]. Así, el consumo de flavonoides o ciertos alimentos o bebidas ricos en estos compuestos fenólicos se ha asociado con un descenso en el riesgo para diferentes tipos de cáncer [3-10] y una disminución en la recurrencia para los cánceres de pulmón [11] y mama [12]. En Finlandia, en una cohorte de personas sin cáncer, la ingesta de flavonoides se asoció de manera inversa a la incidencia de cáncer [7]. Además, De Stefani *et al.* [5] también han demostrado un efecto protector de los flavonoides, ya que parecieron disminuir el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral, faringe, laringe y esofágico. Asimismo, la alta ingesta de quercetina y miricetina se ha relacionado con una baja incidencia y un descenso en el riesgo de padecer cáncer de próstata [8]. En España, un estudio ha demostrado el efecto protector de la quercetina y el kaempferol frente al cáncer gástrico [3]. De manera similar, el consumo de té se ha relacionado con un descenso en el riesgo de padecer cáncer de colon [9], y el consumo de soja con un descenso en el riesgo frente al cáncer de pulmón [10] y de mama [6].

Por el contrario, se ha de mencionar que algunos estudios no han mostrado un efecto beneficioso de la ingesta de compuestos fenólicos frente al cáncer. En Japón, en un estudio que involucraba a más de 25.000 pacientes con cáncer de estómago, no se encontró una asociación entre el riesgo de padecer este tipo de cáncer y el consumo de té verde [13]. En este sentido, el consumo de té negro tampoco

afectó al riesgo de padecer cáncer colorectal, de estómago, pulmón y mama [14].

4. ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LOS POLIFENOLES EN LOS MODELOS ANIMALES

Numerosos estudios han evaluado la eficacia de los polifenoles en varios modelos animales. La quercetina, presente en la manzana y la cebolla, pareció suprimir la actividad tumorigénica de diferentes carcinógenos en el cáncer de colon [15-18]. En los ratones y ratas, el resveratrol inhibió la actividad carcinogénica del dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) que induce cáncer de mama [19]. Por el contrario, la genisteína promovió la actividad tumorigénica del DMBA en ratones a los que se inyectó las células de cáncer de mama MCF-7 [20]. En los ratones transgénicos Apc^{min} y TRAMP, que desarrollan cáncer de colon y próstata respectivamente, el té previno la aparición de los tumores [21, 22]. Además, uno de los compuestos más importantes en el té, EGCG, en un modelo de ratón transgénico de cáncer de piel, mostró un efecto preventivo y/o una mejoría de la patología [23]. No obstante, en ratas con cáncer de mama no se encontró una mejoría tras la administración de EGCG en el agua de bebida [19]. En otros estudios, la curcumina, que está presente en la cúrcuma, mostró un efecto preventivo frente a la hepatocarcinogénesis mediante su interacción con diferentes rutas de transducción de señales [24], pero este efecto no se observó para el cáncer de próstata [25].

5. RUTAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR EN CÁNCER

La carcinogénesis generalmente se describe como un proceso con múltiples etapas en las que tienen lugar distintas alteraciones moleculares y celulares. Durante el desarrollo y progreso del cáncer se distinguen tres etapas: (1) iniciación, que comprende la exposición e interacción de las células, especialmente el ADN, con el agente cancerígeno; (2) promoción, que es la fase en la que un clon de células alteradas persiste, se replica y puede llegar a originar un foco de células

preneoplásicas; y (3) progreso, fase en la que se produce el crecimiento descontrolado de las células (tumor). En esta última etapa, las células se pueden diseminar a otras partes del organismo, y para ello se necesita de otros procesos como la vascularización (angiogénesis) y la migración (metástasis) (Figura 1).

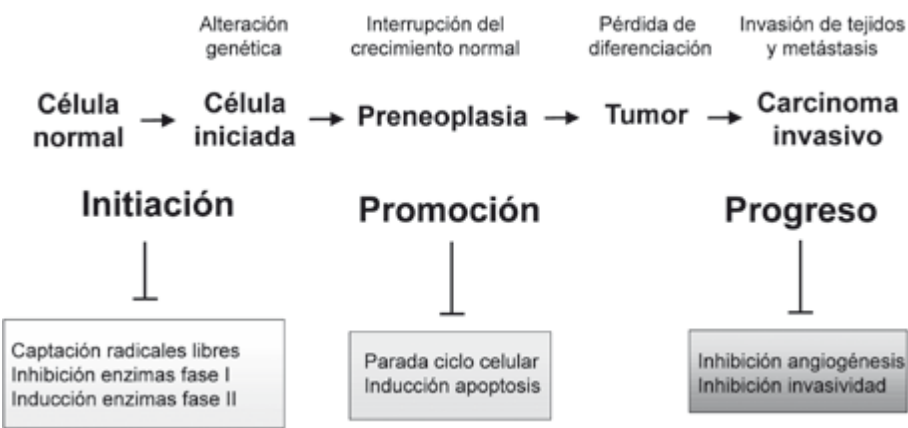


FIGURA 1. Secuencia de las etapas del proceso de carcinogénesis.

En la fase de iniciación, el bloqueo del daño genotóxico constituye la forma más efectiva de prevenir el cáncer, y se puede lograr mediante la captación de las especies reactivas de oxígeno (EROs) o la inducción de las enzimas de fase II [glutation-S-tranferasas (GST), glucuronidasas y sulfotransferasas] para promover la detoxificación del agente cancerígeno. En la etapa de promoción se produce un desequilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis (muerte celular programada), por lo que cualquier mecanismo que pare o ralentice la división celular es potencialmente beneficioso en esta fase (inducción de la parada del ciclo celular y/o apoptosis). En el estadio final de la tumorigénesis se produce la conversión gradual de las células premalignas en neoplásicas, que poseen un potencial invasivo, metastásico y angiogénico, por lo que la interrupción de la angiogénesis o la prevención de la invasividad de las células son potencialmente útiles.

Durante todas las etapas de desarrollo del cáncer se produce la regulación positiva (GST, receptores de factores de crecimiento, miem-

bros anti-apoptóticos de la familia de genes *bcl-2*, AKT, PI3K, MAPKs, NF- κ B, etc.) o negativa (caspasas, miembros pro-apoptóticos de la familia de genes *bcl-2*, etc.) de muchas proteínas clave de las rutas de transducción de señales relacionadas con las defensas antioxidantes, la proliferación celular y la supervivencia [1]. En este sentido, los polifenoles de la dieta pueden modular un gran número de proteínas clave involucradas en diversas rutas de transducción de señales como la proliferación celular, la diferenciación, apoptosis, e incluso, angiogénesis o metástasis, lo que puede resultar en un potencial efecto beneficioso que podría contribuir al efecto quimiopreventivo y/o quimioterapéutico final [1]. Estos efectos que parecen inducir los flavonoides y conducen a un potencial efecto quimiopreventivo parecen ser bastante específicos, ya que las células cancerígenas parecen más sensibles que sus células homólogas normales [26]. No obstante, se ha de mencionar que los efectos quimiopreventivos de los polifenoles de la dieta parecen depender del tipo de compuesto fenólico, de la concentración empleada en el ensayo, y del tipo de células o tejido estudiado, lo que apunta hacia el análisis individual de cada compuesto fenólico en un tipo celular o contexto. Además, la mayoría de los efectos anticancerígenos se han demostrado en estudios *in vitro* o en animales de experimentación, pero estos hechos no se han probado en humanos aún. Así pues, clarificar los mecanismos moleculares por los que los polifenoles ejercen un efecto anticancerígeno supone un importante reto.

6. EFECTOS QUIMIOPREVENTIVOS DE LOS POLIFENOLES EN CÉLULAS DE CÁNCER

6.1. Efectos sobre las enzimas de fase I y II

La propiedad de los polifenoles mejor descrita y documentada es su capacidad para actuar como antioxidantes; son capaces prevenir el daño causado por los radicales libres y bloquear la etapa de iniciación del cáncer [1,27]. En este sentido, se ha propuesto que los polifenoles pueden prevenir el daño causado al ADN por los radicales libres o los agentes cancerígenos actuando a través de distintas vías: (i) captación directa de radicales [28]; (ii) quelación de cationes divalentes involucrados

en la reacción de Fenton [29]; (iii) modulación de enzimas relacionadas con el estrés oxidativo [glutation peroxidasa (GPx), superóxido dismutasa (SOD), óxido nítrico sintasa, lipooxigenasa, xantina oxidasa, etc.] [27, 28]; y (iv) alteración del metabolismo del procarcinógeno mediante la inhibición de enzimas de fase I (citocromo P450) o activación de enzimas de fase II (glucuronidación, sulfatación, acetilación, metilación y conjugación con glutathione) [30, 31].

La quercetina y la rutina indujeron cambios beneficiosos en el sistema de defensa antioxidante en la línea celular de hepatoma humano HepG2 [28]; ambos flavonoides previnieron o retrasaron las condiciones que favorecen el estrés oxidativo celular, y la quercetina en particular mostró un efecto protector mayor frente al daño oxidativo que su glicósido rutina. Igualmente, EGCG y genisteína son también unos potentes captadores de radicales [32]. EGCG redujo la citotoxicidad inducida por H_2O_2 e incrementó las actividades de GPx y Mn-SOD en las células HepG2 [32], y genisteína protegió a las células neuronales corticales del estrés oxidativo inducido por un pro-oxidante comúnmente empleado, el *tert*-butilhidroperóxido [33]. Además, las catequinas del té también aumentaron los niveles de las enzimas relacionadas con el estrés oxidativo mediante el incremento del contenido celular de glutathione y la supresión de la activación de la GPx inducida por el *tert*-butilhidroperóxido [32].

Los polifenoles también pueden modular la expresión génica de las enzimas detoxificantes. En el hígado de las ratas, el efecto protector del té se asoció con una reducción de la actividad de CYP2E y un aumento de la actividad de la enzima detoxificante de fase II UDP-glucuronosil transferasa (UDPGT) [31]. Por su parte, en los ratones, el ácido tánico indujo un descenso de los niveles de la enzima hepática CYP2E1, y también afectó a las enzimas de fase II del hígado y riñón: la actividad GST aumentó en los riñones y se redujo en el hígado, mientras que en ninguno de estos tejidos se modificó la actividad de la UDPGT y, de manera inesperada, disminuyó la actividad quinona reductasa (QR) [30].

Otro nivel de regulación lo constituye el elemento de respuesta a antioxidantes/electrófilos (ARE) que parece estar presente en la región promotora de muchos genes relacionados con la respuesta antioxidante,

como *gst*, *qr*, etc. En este sentido, se ha descrito que un extracto de té verde estimuló la transcripción de enzimas detoxificantes de fase II a través del ARE en las células de hepatoma humano HepG2 [34]. Este elemento de respuesta parece estar modulado por distintas rutas de señalización (PI3K/AKT, ERK, p38, JNK), pero el mecanismo molecular aún no se conoce con exactitud [1].

6.3. Parada del ciclo celular

El ciclo celular constituye un conjunto ordenado de eventos que comprende cuatro fases y resulta en la división celular [1]. El progreso del ciclo celular está regulado por el balance entre las interacciones de las ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) e inhibidores de CDKs (CDIs). Así, una alteración en cualquiera de estas proteínas específicas del ciclo celular por los polifenoles de la dieta puede potencialmente afectar y/o bloquear la proliferación de las células tumorigénicas.

El tratamiento con genisteína, que resultó en la parada del ciclo celular en G2/M en las células de cáncer de mama, causó un aumento en la expresión de p21 y ciclina B1 [35]. De manera análoga, la incubación de las células de cáncer de colon Caco-2 con ácido elágico o punicalagina condujo a la parada del ciclo celular en la fase S, y ello estuvo precedido de un aumento de la expresión de la ciclina E y un descenso de los niveles de las ciclinas A y B1 [36]. Además, se ha demostrado la parada del ciclo celular a través de la inducción de los CDIs (p21 y p27) y de la inhibición de CDK4, CDK2, ciclina D1 y ciclina E por la silimarina en las células de cáncer de próstata [37].

6.4. Inducción de apoptosis

La inducción de la apoptosis se considera uno de los enfoques más importantes para la prevención del cáncer. La muerte celular programada es un proceso complejo que supone la participación activa de las células afectadas en una cascada de autodestrucción. En la apoptosis se distinguen dos mecanismos moleculares efectores que han

sido extensamente caracterizados: el intrínseco (mecanismo mediado por la mitocondria) y el extrínseco (mediado por los receptores de muerte) [1]. Ambas cascadas convergen en un mecanismo ejecutor común en el que participan las endonucleasas del ADN que activan a las proteasas denominadas caspasas y conducen a la muerte celular [1].

Muchos polifenoles de la dieta como el ácido elágico, curcumina, apigenina, EGCG, quercetina, silibinina y resveratrol parecen ser capaces de inducir la apoptosis e inhibir la carcinogénesis [1]. De manera más concreta, EGCG fue capaz de inducir apoptosis y parada del ciclo celular en G2/M en las células de sarcoma 180, lo que llevó asociado un descenso de los niveles de Bcl-2 y *c-myc* y un aumento de los de p53 y Bax [38]. Por su parte, los niveles de p21, p27, Bcl-x_L, mdm2 y ciclina D1 no se modificaron [38]. De manera similar, la quercetina también indujo la fragmentación del ADN en distintas células [39,40], la activación de las caspasas 3, 7 y 9, rotura de polimerasa de poli-ADP-ribosa (PARP) [40,41], liberación de citocromo *c* [40], y activación de la ruta mitocondrial [41,42] con pérdida del potencial de membrana mitocondrial [39]. Además, tras el tratamiento con quercetina disminuyeron los niveles de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, Bcl-x_L y aumentó la expresión de la proteína pro-apoptótica Bax en las células de cáncer prostático, de leucemia, de hígado y de pulmón [39-42].

En este contexto cabe destacar que las células tumorales parecen ser más sensibles a las influencias pro-apoptóticas de los polifenoles que sus células homólogas normales. Así, las catequinas contribuyen a la actividad inhibidora del crecimiento mediante la inducción de la parada del ciclo celular en las células de cáncer pero no en sus homólogas normales [26]. Además, los polifenoles de la dieta parecen modificar el sistema redox de las células cancerígenas, y estos efectos citotóxicos parecen ser más pronunciados en las células de carcinoma que en las normales [26].

6.5. Efectos sobre la proliferación y la supervivencia celular

Las rutas de señalización mediadas por la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (AKT), proteínas quinasa activada por

mitógenos (MAPKs) y el factor nuclear κ B (NF- κ B) juegan un papel central en regulación de la proliferación celular y la supervivencia, por lo que han sido ampliamente investigadas como posibles dianas en los tratamientos frente al cáncer [1].

In vitro, muchos polifenoles de la dieta parecen ser eficaces en la supresión de las señales tumorigénicas [1]. Las procianidinas de la manzana inhibieron el crecimiento de las células SW620 de cáncer de colon, activaron a la caspasa 3 y alteraron las rutas de señalización intracelular, ya que aumentaron los niveles de las proteínas MAPKs (ERK1/2 and JNK) y la actividad PKC [16]. La curcumina también paró el ciclo celular en la fase G1 e indujo la apoptosis a la vez que inhibió la fosforilación de AKT y la fosforilación de mTOR en varios tipos de células cancerígenas (rhabdomyosarcoma, cáncer de mama MCF-7, cervical y próstata) [43].

La genisteína y la quercetina inhibieron el crecimiento celular e indujeron apoptosis en las células de cáncer de mama e hígado a través de la inhibición de AKT, ERK y NF- κ B [44]. De manera análoga, la curcumina inhibió al NF- κ B y la fosforilación de I κ B e IKK, lo que condujo a la activación de AKT, la inducción de la apoptosis por la activación de las caspasas-3, -7, -9, la rotura de PARP y la parada del ciclo celular en la fase G1/S en células humanas de linfoma [45].

No obstante, se ha de mencionar que en ciertas circunstancias, las concentraciones bajas de los polifenoles de la dieta, como la quercetina, pueden activar la ruta de las MAPKs e inducir la expresión de genes de supervivencia (*c-fos*, *c-jun*) y de defensa (*glutathion-S-transferasa*), mientras que las altas concentraciones de quercetina pueden estimular a las caspasas y la inducción de la apoptosis [46].

7. EFECTOS TERAPÉUTICOS

7.1. Efectos antiangiogénicos

La angiogénesis es la formación de nuevos capilares por la migración y proliferación de células endoteliales a partir de la vasculatura

existente. Este proceso, que constituye un paso clave para el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis, consta de varias etapas: degradación de la membrana en las vénulas post-capilares, migración de las células endoteliales, canalización, ramificación y formación de nuevas membranas [47].

Se han descrito efectos antiangiogénicos para los compuestos polifenólicos del vino tinto, extractos de bayas ricos en antocianidinas, ácido elágico, EGCG y genisteína [48-51]. Estos compuestos son capaces de disminuir los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del receptor 2 de VEGF (VEGFR-2), factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF), del receptor de PDGF, factor inducible en hipoxia 1α (HIF- 1α) y metaloproteasas (MMPs), así como de inhibir la fosforilación de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), VEGF y PDGF [48-51]. Además, quercetina, miricetina, kaempferol y galanina fueron capaces de suprimir la formación tubular estimulada por VEGF en la células HUVEC e inhibir la adhesión celular activada por las células monocíticas U937 en las células HUVEC [52].

7.2. Inhibición de la metástasis

El proceso de la metástasis implica la degradación de la matriz extracelular, la proteólisis, la adhesión celular, migración celular, angiogénesis e invasión [47]. La metástasis se desarrolla cuando las células cancerígenas se adhieren al endotelio vascular y penetran en los tejidos circundantes, se diseminan, sobreviven y crecen formando tumores en tejidos distantes donde el proceso continua interrumpiendo la función normal del órgano y el tejido [47].

EGCG previno la metástasis e invasión a través de la inhibición de la expresión y la actividad de MMP [49, 53, 54] y de la quinasa de adhesión focal (FAK) [54] e incrementó los niveles de expresión del inhibidor tisular de MMP (TIMP) [53]. EGCG inhibió la actividad de MMP-2 al prevenir la conversión de pro-MMP-2 en su forma activa (MMP-2) o mediante la inhibición de MT1-MMP, lo que inhibió la migración de las células humanas de glioblastoma U87 [49] y de las células hepáticas de rata [53].

8. COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS QUIMIOPREVENTIVOS

Numerosas evidencias están comenzando a sugerir que la terapia combinada frente al cáncer es a menudo más potente que el tratamiento con un único agente. Esta estrategia se ha adoptado durante algunos años en la quimioterapia, pero parece ser igualmente aplicable a la prevención del cáncer.

La combinación puede ser diseñada para incidir sobre múltiples rutas de transducción de señales o para reforzar los efectos sobre una vía de señalización en particular, a la vez que permite disminuir la dosis de cada componente. Por ejemplo, en las células de cáncer de próstata humano, una combinación de bajas dosis de curcumina y TRAIL fue capaz de incrementar la liberación del citocromo *c*, activar a las caspasas-3, 8 y 9, y los niveles del fragmento de Bid, mientras que estos efectos no se produjeron con ninguno de los dos agentes cuando se administraron solos [55].

Otro tipo de tratamiento consiste en el empleo de un agente quimiopreventivo para aumentar la sensibilidad de las células tumorales. Así, la incubación de las células de leucemia U937 con trióxido de arsénico (ATO, 2 μM) y quercetina (25 μM) por separado, indujo apoptosis, si bien el porcentaje de células muertas fue mucho mayor cuando se combinaron los dos agentes [56]. Este efecto de potenciación selectiva de la toxicidad de ATO por quercetina se explicó, al menos en parte, por la depleción de glutathion [56].

El sulindac es un conocido agente que se emplea para la supresión de la formación del adenoma de colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, aunque su uso está restringido por sus efectos secundarios. En las células PC-9, el sulindac (hasta 100 μM) no indujo la apoptosis, mientras que el sulindac (10 μM) combinado con EGCG (75 μM) estimuló la inducción de la muerte celular programada [57]. También se ha observado un efecto sinérgico al combinar dos agentes naturales, EGCG y curcumina (1:1). Estos agentes de manera conjunta mostraron un mayor efecto antiproliferativo frente a las células epiteliales orales humanas pre-malignas y malignas cuando se comparó con los resultados obtenidos para cada compuesto por separado [58].

9. NUEVAS FORMULACIONES

Los compuestos fenólicos parecen capaces de interaccionar con diversas rutas de señalización implicadas en el desarrollo y progreso del cáncer. Sin embargo, estos compuestos son absorbidos en pequeña proporción y rápidamente metabolizados [1, 2]. Por tanto, parece interesante el desarrollo de nuevos sistemas que mejoren la liberación sistémica y la biodisponibilidad de estos compuestos.

La quercetina presenta una baja solubilidad en agua, lo que limita su biodisponibilidad y por tanto, su eficacia preventiva y/o terapéutica. Sin embargo, su inclusión en liposomas de polietilenglicol ha demostrado prolongar su vida media e incrementar su absorción y distribución tisular, lo que se podría asociar también a una disminución de su posible toxicidad por el empleo de altas dosis [59]. Además, la potencia de la quercetina y la de los liposomas del polifenol para inhibir la proliferación de las células CT26 de carcinoma colorectal de ratón fue similar [59].

Las nanopartículas constituyen otra propuesta para la mejora de la biodisponibilidad y la eficacia de los compuestos fenólicos. En este sentido, se ha demostrado que las nanopartículas de curcumina son captadas más rápida y eficazmente por las células que el compuesto puro solo [60]. Las nanopartículas de curcumina fueron más potentes que la curcumina sola en la inducción de apoptosis y la supresión del crecimiento de varios tipos de células cancerígenas, a la vez que disminuyó los niveles de NF- κ B, ciclina D1, MMP-9 y VEGF [60].

10. POLIFENOLES Y ESTUDIOS CLÍNICOS

Las evidencias sobre los efectos quimiopreventivos de los polifenoles provenientes de estudios *in vitro* e *in vivo* han fomentado el desarrollo de estudios clínicos para conocer la farmacocinética, eficacia y seguridad de estos compuestos en humanos.

El zumo de granada, que contiene 570 mg de polifenoles totales como equivalentes de ácido gálico, fue bien tolerado por los voluntarios y no se observaron efectos secundarios. Además, cuando

se evaluó su efecto en pacientes recurrentes con cáncer de próstata, se detectó una mejora de los niveles del antígeno prostático (PSA) [61]. También se ha descrito una actividad antitumoral tras la administración de quercetina a pacientes con cáncer, aunque se encontró un efecto nefrotóxico [62]. En otro estudio, se ha mostrado que la administración de una dosis de 3 g/m² por día de extracto de té verde a pacientes con cáncer de pulmón avanzado fue bien tolerada [63], aunque se encontró una dosis tóxica limitante debido a la cafeína (efectos neurológicos y gastrointestinales) [63]. En otros estudios posteriores, Jatoi *et al.* [64] y Luo *et al.* [65] han descrito la actividad antineoplásica en términos de biomarcadores: descenso de los niveles de PSA [64] y descenso de la 8-hidroxideoxiguanosina en orina [65] en pacientes con cáncer de próstata e hígado, respectivamente. En estos estudios, los pacientes con cáncer de próstata recibieron 6 g de té verde al día dividido en seis dosis [64], y los pacientes con cáncer de hígado recibieron cuatro cápsulas diarias que contenían 500 ó 1.000 mg de polifenoles de té verde [65].

CONCLUSIONES

Los polifenoles de la dieta, abundantes en frutas y verduras, parecen poseer actividad anticancerígena, ya que pueden interferir en la etapa de inicio, desarrollo y progreso del cáncer. Así, a pesar de la complejidad y las interrelaciones entre las rutas de señalización, los compuestos fenólicos de la dieta parecen tener una señalización común: inducción de la parada del ciclo, inhibición de las señales de proliferación/supervivencia (AKT, MAPK, NF- κ B, etc.), supresión de proteínas clave de la angiogénesis y/o la metástasis.

El efecto quimiopreventivo de los compuestos fenólicos de la dieta parece ser bastante específico, y las líneas celulares cancerígenas parecen ser más sensibles que las células normales. No obstante, las condiciones experimentales (dosis, tipo celular, condiciones del cultivo y duración del tratamiento) deben ser tenidas en cuenta para la interpretación de los resultados en los estudios realizados en cultivos celulares. Además, se ha de destacar que aún no se ha comprobado si estas modulaciones tienen lugar en los humanos, por lo que se ha de tener cuidado

cuando se intenta extrapolar estas observaciones procedentes de cultivos celulares a modelos animales, o de manera más destacable, al hombre. En consecuencia, se necesitan más estudios para clarificar el mecanismo molecular de acción de los polifenoles de la dieta como inductores de efectos anticancerígenos, y ello supone un reto importante y crucial para la evaluación de su potencial como agentes anticancerígenos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto AGL2010-17579 del Ministerio de Ciencia e Innovación.

REFERENCIAS

- [1] RAMOS, S.: *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 507-26.
- [2] MANACH, C.; WILLIAMSON, G.; MORAND, C.; SCALBERT, A., RÉMÉSY, C.: *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (suppl): 230S-42S.
- [3] GARCÍA-CLOSAS, R.; GONZÁLEZ, C.; AGUDO, A., RIBOLI, E.: *Cancer Causes Control* 1999; 10: 71-5.
- [4] ARTS, I.; JACOBS, JR. D.; GROSS, M.; HARNACK, L., FOLSOM, A.: *Cancer Causes Control* 2002; 13: 373-82.
- [5] DE STEFANI, E.; RONCOA, A.; MENDILAHARSU, M., DENEO-PELLEGRINI, H.: *Oral Oncol* 1999; 35: 22-6.
- [6] KEY, T.; SHARP, G.; APPLEBY, P.; BERAL, V.; GOODMAN, M.; SODA, M., MABUCHI, K.: *Br J Cancer* 1999; 81: 1248-56.
- [7] KNEKT, P.; JARVINEN, R.; SEPPANEN, R.; HELLOVAARA, M.; TEPPPO, L.; PUKKALA, E., AROMAA, A.: *Am J Epidemiol* 1997; 146: 223-30.

- [8] KNEKT, P.; KUMPULAINEN, J.; JÄRVINEN, R.; RISSANEN, H.; HELIÖVAARA, M.; REUNANEN, A.; HAKULINEN, T., AROMAA, A.: *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560-8.
- [9] SU, L., ARAB, L.: *Public Health Nutrition* 2002; 5: 419-25.
- [10] WAKAI, K.; OHNO, Y.; GENKA, K.; OHMINE, K.; KAWAMURA, T.; TAMAKOSHI, A.; LIN, Y.; NAKAYAMA, T.; AOKI, K., FUKUMA, S.: *Lung Cancer* 1999; 25: 147-59.
- [11] LE MARCHAND, L.; MURPHY, S.; HANKIN, J.; WILKENS, L., KOLONEL, L.: *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 154-60.
- [12] NAKACHI, K.; SUEMASU, K.; SUGA, K.; TAKEO, T.; IMAI, K., HIGASHI, Y.: *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 254-61.
- [13] TSUBONO, Y.; NISHINO, Y.; KOMATSU, S.; HSIEH, C.; KANEMURA, S.; TSUJI, I.; NAKATSUKA, H.; FUKAO, A.; SATOH, H., HISAMICHI, S.: *N Engl J Med* 2001; 344: 632-6.
- [14] GOLDBOEHM, R.; HERTOEG, M.; BRANTS, H.; VAN POPPEL, G., VAN DEN BRANDT, P.: *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 93-100.
- [15] GEE, J.; HARA, H., JOHNSON, I.: *Nutr Cancer* 2002; 43: 193-201.
- [16] GOSSÉ, F.; GUYOT, S.; ROUSSI, S.; LOBSTEIN, A.; FISCHER, B.; SEILER, N., RAUL, F.: *Carcinogenesis* 2005; 26: 1291-5.
- [17] BARTH, S.; FAEHNDRICH, C.; BUB, A., WATZL, B.: *J Agric Food Chem* 2007; 55: 1181-7.
- [18] DOLARA, P.; LUCERI, C.; DE FILIPPO, C., FEMIA, A.: *Mut Res* 2005; 59: 237-46.
- [19] WHITSETT, T.; CARPENTER, M., LAMARTINERE, C.: *J Carcinog* 2006; 5: 15-25.

- [20] HSIEH, C-Y.; SANTOLI, R.; HASLAM, S., HELFERICH, W.: *Cancer Res* 1998; 58: 3833-8.
- [21] ORNER, G.; DASHWOOD, W.; BLUM, C. A., DÍAZ, G.: *Mut Res* 2002; 506: 121-7.
- [22] HARPER, C.; PATEL, B.; WANG, J.; ELTOUM, I., LAMARTINIERE, C.: *Prostate* 2007; 67: 1576-89.
- [23] MEERAN, S.; MANTENA, S.; ELMETS, C., KATIIYAR, S.: *Cancer Res* 2006; 66: 5512-20.
- [24] CHUANG, S.; CHENG, A.; LIN, J., KUO, M.: *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 991-5.
- [25] IMAIDA, K.; TAMANO, S.; KATO, K., IKEDA, Y.: *Carcinogenesis* 2001; 22: 467-72.
- [26] BABICH, H.; KRUPKA, M.; NISSIM, H., ZUCKERBRAUN, H.: *Toxicol in Vitro* 2005; 19: 231-42.
- [27] ALÍA, M.; RAMOS, S.; MATEOS, R.; BRAVO, L., GOYA, L.: *J Biochem Mol Toxicol* 2005; 19: 119-28.
- [28] ALÍA, M.; RAMOS, S.; MATEOS, R.; GRANADO-SERRANO, A.; BRAVO, L., GOYA, L.: *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 212: 110-8.
- [29] NAKAGAWA, H.; HASUMI, K.; WOO, J.; NAGAI, K., WACHI, M.: *Carcinogenesis* 2004; 25: 1567-74.
- [30] KRAJKA-KUZNIAK, V., BAER-DUBOWSKA, W.: *Toxicol Letters* 2003; 143: 209-16.
- [31] MALIAKAL, P., WANWIMOLRUK, S.: *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1323-9.
- [32] MURAKAMI, C.; HIRAKAWA, Y.; INUI, H.; NAKANO, Y., YOSHIDA, H.: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2002; 48: 89-94.

- [33] SONEE, M.; SUM, T.; WANG, C., MUKHERJEE, S.: *Neurotoxicol* 2004; 25: 885-91.
- [34] YU, R.; JIAO, J.; DUH, J.; GUDEHITHLU, K.; TAN, T., KONG, A.: *Carcinogenesis* 1997; 18: 451-6.
- [35] CAPPELLETTI, V.; FIORAVANTI, L.; MIODINI, P., DI FRONZO, G.: *J Cell Biochem* 2000; 79: 594-600.
- [36] LARROSA, M.; TOMÁS-BARBERÁ, F., ESPÍN, J.: *J Nutr Biochem* 2006; 17: 611-25.
- [37] AGARWAL, R.: *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1051-9.
- [38] MANNA, S.; BANERJEE, S.; MUKHERJEE, S.; DAS, S., PANDA, C.: *Apoptosis* 2006; 11: 2267-76.
- [39] RUSSO, A.; ACQUAVIVA, R.; CAMPISI, A.; SORRENTI, V.; DI GIACOMO, C.; VIRGATA, G.; BARCELLONA, M. L., VANELLA, A.: *Cell Bio. Toxicol* 2000; 16: 91-8.
- [40] WANG, I.; LIN-SHIAU, S., LIN, J.: *Eur J Cancer* 1999; 35: 1517-25.
- [41] GRANADO-SERRANO, A.; MARTÍN, M.; BRAVO, L.; GOYA, L., RAMOS, S.: *J Nutr* 2006; 136: 2715-21.
- [42] SPENCER, J.; RICE-EVANS, C., WILLIAMS, R.: *J Biol Chem* 2003; 278: 34783-93.
- [43] BEEVERS, C.; LI, F.; LIU, L., HUANG, S.: *Int J Cancer* 2006; 119: 757-64.
- [44] RUSSO, M.; PALUMBO, R.; TEDESCO, I.; MAZZARELLA, G.; RUSSO, P.; IACOMINO, G., RUSSO, G.: *FEBS Lett* 1999; 462: 322-8.
- [45] GRANADO-SERRANO, A. B.; MARTÍN, M. A.; BRAVO, L.; GOYA, L., RAMOS, S.: *Nutr Cancer* 2010; 63: 390-401.

- [46] SHISHODIA, S.; AMIN, H.; LAI, R., AGGARWAL, B.: *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 700-13.
- [47] WOODHOUSE, E.; CHUAQUI, R., LIOTTA, L.: *Cancer* 1997; 80: 1529-37.
- [48] OAK, M.; EL BEDOUIA, J., SCHINI-KERTH, V.: *J Nutr Biochem* 2005; 16: 1-8.
- [49] ANNABI, B.; LACHAMBRE, M.; BOUSQUET-GAGNON, N.; PAGÉ, M.; GINGRAS, D., BÉLIVEAU, R.: *Biochem Biophys Acta* 2002; 1542: 209-20.
- [50] LABRECQUE, L.; LAMY, S.; CHAPUS, A.; MIHOUBI, S.; DU-ROCHER, Y.; CASS, B.; BOJANOWSKI, M.; GINGRAS, D., BÉLIVEAU, R.: *Carcinogenesis* 2005; 26: 821-6.
- [51] BAGCHI, D.; SEN, C.; BAGCHI, M., ATALAY, M.: *Biochemistry (Moscow)* 2004; 69: 75-80.
- [52] KIM, J.; LIU, L.; GUO, W., MEYDANI, M.: *J Nutr Biochem* 2006; 17: 165-76.
- [53] ZHEN, M.; HUANG, X.; WANG, Q.; SUN, K.; LIU, Y.; LI, W.; ZHANG, L.; CAO, J., CHEN, X.: *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27: 1600-7.
- [54] HUNG, C.; HUANG, T.; CHIANG, H., WU, W.: *J Cell Biochem* 2005; 96: 183-97.
- [55] DEEB, D.; XU, Y. X., JIANG, H.: *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 95-103.
- [56] RAMOS, A. M., ALLER, P.: *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1912-23.
- [57] SUGANUMA, M.; OKABE, S.; KAI, Y.; SUEOKA, N.; SUEOKA, E., FUJIKI, H.: *Cancer Res* 1999; 59: 44-7.

- [58] KHAFIF, A.; SCHANTZ, S.; CHOU, T.; EDELSTEIN, D., SACKS, P.: *Carcinogenesis* 1998; 19: 419-24.
- [59] YUAN, Z. P.; CHEN, L. J.; FAN, L. Y.; TANG, M. H.; YANG, G. L.; YANG, H. S.; DU, X. B.; WANG, G. Q.; YAO, W. X.; ZHAO, Q. M.; YE, B.; WANG, R.; DIAO, P.; ZHANG, W.; WU, H. B.; ZHAO, X., WEI, Y. Q.: *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3193.
- [60] IRESON, C.; ORR, S.; JONES, D. J.; VERSCHOYLE, R.; LIM, C. K.; LUO, J. L.; HOWELLS, L.; PLUMMER, S.; JUKES, R.; WILLIAMS, M.; STEWARD, W. P., GESCHER, A.: *Cancer Res* 2001; 61: 1058-64.
- [61] PANTUCK, A.; LEPPERT, J.; ZOMORODIAN, N., ARONSON, W.: *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4018-26.
- [62] FERRY, D.; SMITH, A.; MALKHANDI, J., FYFE, D.: *Clin Cancer Res* 1996; 2: 659-68.
- [63] LAURIE, S.; MILLER, V.; GRANT, S.; KRIS, M., NG, K.: *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 33-8.
- [64] JATOI, A.; ELLISON, N.; BURCH, P.; SLOAN, J.; DAKHIL, S.; NOVOTNY, P.; TAN, W.; FITCH, T.; ROWLAND, K.; YOUNG, C., FLYNN, P.: *Cancer* 2003; 97: 1442-6.
- [65] LUO, H.; TANG, L.; TANG, M., BILLAM, M.: *Carcinogenesis* 2006; 27: 262-8.

INMUNONUTRICIÓN: UNA MATERIA TRASVERSAL Y EMERGENTE

DRA. ASCENSIÓN MARCOS SÁNCHEZ

Profesora de Investigación del CSIC

Directora del Grupo de Inmunonutrición

Dpto. Metabolismo y Nutrición

*Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición
(ICTAN-CSIC), Madrid*

20 de febrero de 2012

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de inmunonutrición

La Inmunonutrición es la materia que trata el estudio de las interacciones entre la nutrición y la inmunidad en toda su extensión. Por este motivo, se la ha llegado a denominar como la Nutrición y las 4 «Ies», por la relación existente entre la Nutrición con el sistema inmunitario, las infecciones, la inflamación y la injuria o daño tisular.

Cuando se habla de Inmunonutrición es importante tener en cuenta las bases que dictan la función del sistema inmunitario por un lado, y por otro la situación nutricional de los grupos de población donde se evalúa. Por ello, en primer lugar se establecerán las bases del sistema inmunitario para luego entrar en materia de su relación con la nutrición.

1.2. Actuación del sistema inmunitario

El sistema inmunitario protege al organismo del ataque de agentes patógenos, es nuestro «órgano» o sistema de defensa. Además, el sistema inmunitario también actúa para asegurar la tolerancia de lo propio, la ingesta de alimentos y otros componentes ambientales, así como las bacterias inherentes al organismo que componen la microbiota intestinal. Sin embargo, si se produce un fallo en las vías de tolerancia puede originarse un proceso inflamatorio. La prevalencia de procesos inflamatorios, incluyendo alteraciones atópicas, enfermedades autoinmunes, desórdenes de tipo neurológico y enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la dieta (obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, cáncer) se ha desatado en particular durante las dos últimas décadas.

El sistema inmunitario es complejo y los elementos que lo integran participan en numerosas funciones de forma integrada con otros sistemas del organismo. En la protección frente a agentes extraños (bacterias, virus, parásitos, hongos, levaduras, pólenes, proteínas alimentarias, toxinas, células cancerígenas, etc.) una primera línea de defensa la constituyen las barreras físicas y químicas, como son la piel y las mucosas (nasal, intestinal, etc.), sus secreciones (pH ácido del estómago, lisozima, y otros componentes antibacterianos del sudor y otras secreciones) y la microbiota autóctona protectora. Una vez que los patógenos han atravesado esta primera barrera, el sistema inmunitario pone en marcha mecanismos de defensa activa que se pueden dividir en dos categorías: respuestas inmunitarias innatas o inespecíficas y respuestas inmunitarias adaptativas o específicas (también llamada inmunidad adquirida). La principal diferencia que existe entre ambos tipos de respuesta es que la inmunidad adaptativa presenta alta especificidad y memoria con respecto a un determinado patógeno. En ambas respuestas (inespecífica y específica) actúan las células inmunocompetentes (leucocitos) y una serie de factores solubles (sistema del complemento, anticuerpos, citoquinas) (Figura 1). Las células que participan en las respuestas inmunitarias se originan en la médula ósea, se encuentran mayoritariamente en órganos linfoides, tales como timo, bazo, nódulos linfoides y placas de Peyer, y también se dispersan por el organismo, a través del torrente circulatorio sanguíneo y la circulación linfática, migrando de forma dirigida hacia

los lugares donde son necesarias, según la respuesta pertinente en cada caso, en función del tipo de patógeno y su vía de entrada.

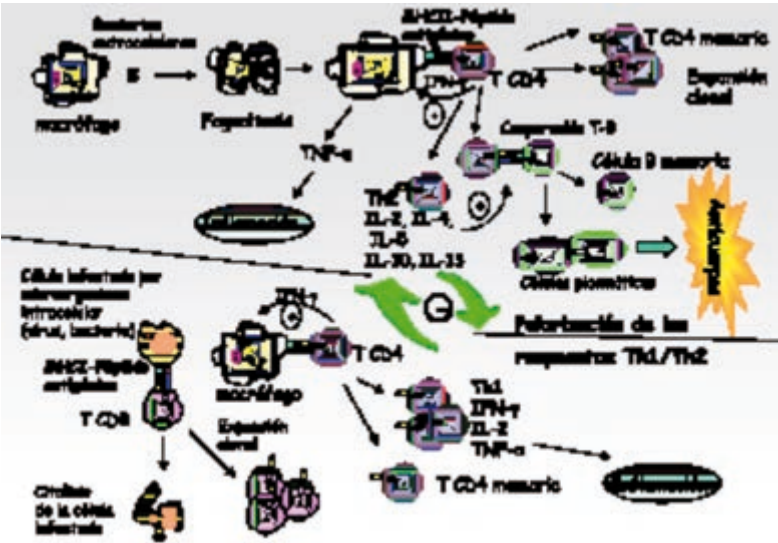


FIGURA 1. Visión esquemática de la respuesta inmunitaria adquirida. Regulación por interacciones célula-célula y mediadores solubles. (Tomado de: Marcos, A.; Nova, E.; Perdigón, G., de Moreno, A., «Nutrición e inmunidad». En: *Nutrición y Salud Pública. Métodos, Bases Científicas y Aplicaciones*. 2.^a edición. Serra, Ll.; Aranceta, J., Mataix, J., eds. MASSON, S. A. Barcelona, 2006, págs. 482-490).

Un estado nutricional adecuado es sinónimo de una buena función de defensa del organismo. Podría considerarse el sistema inmunitario como un paraguas (Figura 2), capaz de proteger al organismo del ataque de microorganismos (bacterias, virus, parásitos), alérgenos, toxinas, células malignas, etc., frente al desarrollo de infecciones, alergias, toxicidad, cáncer, procesos inflamatorios.

En condiciones de malnutrición, ya sea por defecto o por exceso (desnutrición, trastornos del comportamiento alimentario, sobrepeso u obesidad), la morbilidad es mucho más alta para todos aquellos desórdenes relacionados con el sistema inmunitario. Además, no hay que olvidar otros factores que influyen sobre la interacción entre la nutrición y la

inmunidad, como son la actividad física, el equilibrio neuroendocrino y el estrés, entre los más significativos.

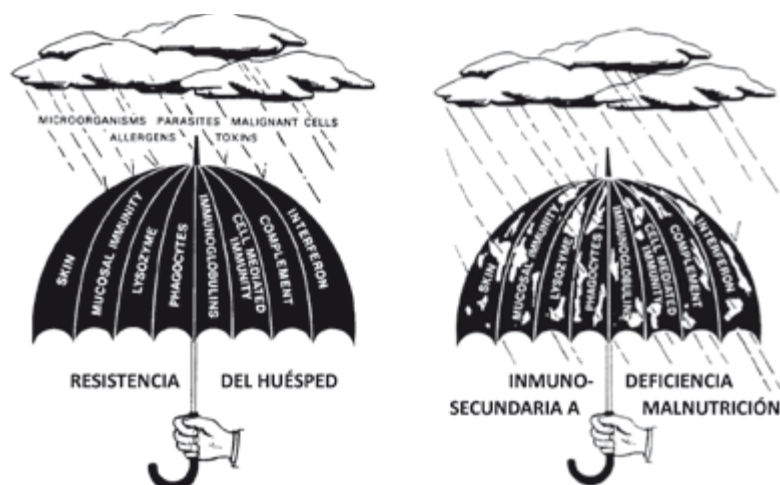


FIGURA 2. Situación del sistema inmunitario dependiendo de un estado nutricional adecuado o deteriorado.

1.3. La inmunonutrición como una herramienta de valoración

La Inmunonutrición es una materia emergente que nos permite llevar una serie de estudios basados fundamentalmente en tres líneas de investigación: (1) Evaluación a través de biomarcadores inmunológicos del estado nutricional de poblaciones supuestamente sanas pero con riesgo de malnutrición (niños, adolescentes, adultos, gestantes, personas mayores, deportistas); (2) Estudio de la evolución de pacientes con enfermedades relacionadas con la nutrición y el sistema inmunitario, entre las que se encuentran alergias alimentarias y demás atopias, así como trastornos alimentarios, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares, distintos tipos de cáncer y patologías de características autoinmunes, como fibromialgia, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer, en particular; y (3) Estudio de los efectos del consumo de nutrientes, compuestos bioactivos y alimentos convencionales y funcionales sobre el sistema inmunitario.

Hoy en día existe un interés especial entre los profesionales de la salud por la Inmunonutrición, al ser una materia emergente y transversal, útil para evaluar las razones por las que se producen cambios a nivel metabólico y poner así los medios necesarios para prevenir sus consecuencias.

De hecho, ha quedado patente el interés por esta área de conocimiento, lo que se desprende de la afluencia de expertos procedentes de todo el mundo que asisten a los cursos y workshops internacionales organizados por el Foro Internacional de Inmunonutrición para la Educación y la Investigación (i-FINER), cuya misión es precisamente difundir el conocimiento sobre esta asignatura.

1.4. Implicación de los déficits nutricionales sobre el sistema inmunitario

Desde hace miles de años, la alimentación ha sido el centro de atención de todas las culturas en los buenos y en los malos tiempos. El estado nutricional es indicativo de salud. No es extraño pues que uno de los objetivos de la Salud Pública sea conseguir que la situación nutricional de la población sea adecuada. Desgraciadamente todavía existe un alto índice de malnutrición en todo el mundo. Hace unos años, esta prevalencia estaba prácticamente focalizada en países del tercer mundo. Sin embargo, en la actualidad existe una gran prevalencia de estados nutricionales deteriorados, incluso en países industrializados. Las situaciones de malnutrición proteica y proteico-calórica, características del «kwashiorkor» y «marasmo», respectivamente, que desafortunadamente se desarrollan en África, Asia y Latinoamérica, están asociadas a un importante deterioro de la inmunidad innata o inespecífica, como la fagocitosis, el sistema del complemento, las células denominadas «natural killer» (NK), así como una depleción de la inmunidad específica, tanto celular como humoral, en especial en lo referente a la concentración de anticuerpos secretores de inmunoglobulina A, indispensables para eliminar el antígeno. En todos estos mecanismos la orquesta de citoquinas tiene un papel esencial, ya que están involucradas tanto en la inmunidad inespecífica como en la inmunidad específica (Marcos *et al.*, 2003).

No es extraño pues que los especialistas en nutrición hayan cambiado su forma de entender la alimentación y en estos momentos, el objetivo fundamental sea valorar los posibles efectos nutricionales positivos de distintos ingredientes (nutrientes y compuestos bioactivos) y alimentos (en algunos casos funcionales y nutraceuticos) sobre las distintas funciones del organismo, bien para prevenir el riesgo de sufrir alguna enfermedad en población sana o bien para tratar de paliar o aliviar enfermedades ya instauradas, interaccionando de este modo con la farmacología.

Los ingredientes alimenticios en conjunto y cada uno en particular, pueden ejercer un papel importante en el desarrollo y preservación del sistema inmunitario. En la actualidad, la evidencia científica ha constatado la crucial importancia que tiene la ingesta dietética y su papel en la regulación de las defensas del individuo, así como en el riesgo de desarrollar enfermedades agudas y crónicas. Por ello, tanto las deficiencias marginales, como los excesos crónicos o el desequilibrio entre nutrientes pueden producir una alteración importante del sistema inmunitario. Además, muchas enfermedades crónicas están relacionadas directamente con la nutrición y muchas podrían prevenirse con una dieta adecuada.

La función de muchas células inmunocompetentes depende de pasos metabólicos que necesitan varios nutrientes procedentes de la dieta como cofactores críticos. Actualmente es aceptado que la agresión antigénica, es decir, el ataque provocado por sustancias extrañas al organismo, como microorganismos (bacterias y virus), parásitos, células cancerígenas o alérgenos, incide sobre los mecanismos inmunes del huésped en sus diferentes niveles de defensa [mecánica, inflamatoria, inmunitaria inespecífica o específica (celular o humoral)]. El resultado es una disminución de la capacidad de defensa global del organismo que actúa a su vez con las alteraciones metabólicas favoreciendo así el desarrollo de complicaciones infecciosas e inflamatorias. Son numerosos los estudios que han demostrado que las deficiencias graves o crónicas de muchos nutrientes reducen la respuesta inmunitaria, a pesar de que los mecanismos a través de los cuales ciertos niveles de nutrientes pueden afectar al sistema inmunitario, son diversos. De momento, se ha identificado ya un gran número de nutrientes activos

de la dieta que poseen acción inmunoreguladora (Marcos *et al.*, 2003; Romeo *et al.*, 2008).

2. PAPEL DE LA INMUNONUTRICIÓN EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

A continuación, se revisará cómo mediante la Inmunonutrición se tiene la posibilidad de utilizar el conocimiento de la inmunología no solo para valorar el sistema inmunitario sino como una herramienta muy útil para evaluar la situación nutricional de grupos de población. Esto tiene lugar desde dos perspectivas: (1) estudios de prevención, que se llevan a cabo en situaciones fisiológicas, en sujetos supuestamente sanos, y (2) estudios de tratamiento en situaciones patológicas. Incluso la prevención y el tratamiento pueden llegar a interaccionar en algunas ocasiones, como es el caso particular de los sujetos con sobrepeso donde el tratamiento es una prevención para evitar la obesidad.

2.1. Estudios de prevención

El estudio de la Inmunonutrición tiene un gran valor, puesto que se lleva a cabo en grupos de población supuestamente sanos, aunque en la mayoría de las situaciones, exista un riesgo de enfermedad, como sucede en el caso de los niños y ancianos, que presentan una alta susceptibilidad a padecer estados de malnutrición, si no hay un cuidado adecuado.

2.1.1. Utilización del sistema inmunitario en la evaluación del estado nutricional

Con el fin de evaluar el estado nutricional, es importante realizar una serie de estudios, fundamentalmente relacionados con la antropometría, composición corporal, ingesta dietética, pero sin olvidar los marcadores biológicos procedentes del estudio de la analítica de sangre, en relación con la hematología, la bioquímica y la inmunología. Si bien

es cierto que mediante la hematología y la bioquímica se pueden valorar situaciones de malnutrición a nivel clínico, a través del estudio de la inmunología se pueden detectar también situaciones de malnutrición, incluso a nivel subclínico.

2.1.1.1. Situaciones fisiológicas

A continuación se revisarán algunos factores ligados al estilo de vida (actividad física) y situaciones fisiológicas (gestantes, personas mayores) en las que el estudio del sistema inmunitario es de mucha utilidad para valorar el estado nutricional, y fundamentalmente para conocer cómo se puede conseguir que la alimentación sea la más adecuada posible con el fin de evitar posibles trastornos inmunológicos en el futuro.

2.1.1.1.1. Actividad física, sistema inmunitario e inflamación en la infancia y adolescencia

Como es sabido, el estilo de vida adecuado permite una mejor calidad de vida a corto, medio y largo plazo. Tanto una correcta nutrición como una actividad física adecuada favorecen el establecimiento y mantenimiento de un estado saludable, considerándose la salud, no solo como la ausencia de enfermedad, sino como el bienestar físico y psicológico.

Dentro del estilo de vida, hay dos factores clave como son la dieta y la actividad física; ambos influyen sobre la situación nutricional y por ende, sobre la función del sistema inmunitario. De ahí que en la mayor parte de los estudios relacionados con la Inmunonutrición, sea de mucho interés valorar no solo la dieta sino también la actividad física.

De acuerdo con numerosos estudios tanto el ejercicio moderado como regular, pueden estimular algunos aspectos de la respuesta inmunitaria, mientras que el ejercicio intenso puede conducir a un estado de inmunosupresión (Woods *et al.*, 1999) (Figura 3).

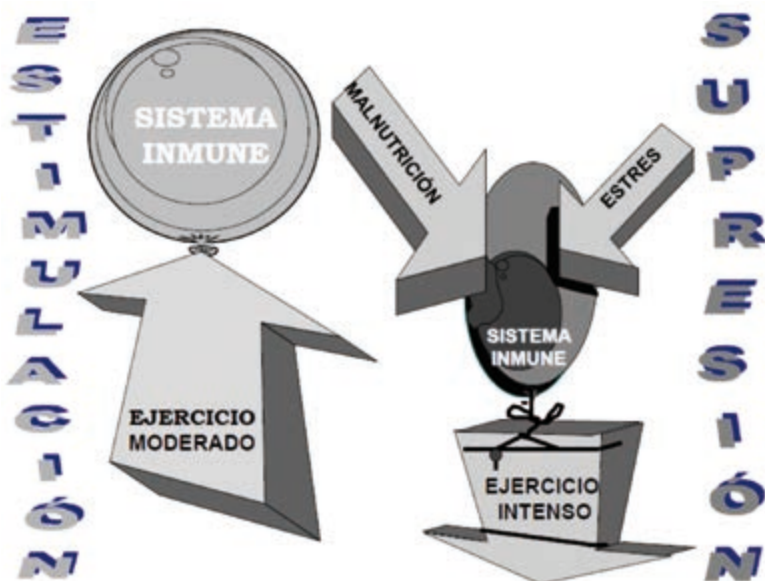


FIGURA 3. Diferencia de la influencia del tipo de ejercicio (moderado o intenso) sobre el sistema inmunitario.

Es importante señalar que el ejercicio es una forma de estrés fisiológico, que depende de la intensidad y la duración del mismo (Figura 4). El deportista sometido a una sobrecarga de entrenamiento comienza a padecer una pérdida del rendimiento que es temporal y puede revertir con una recuperación o adaptación del propio deportista. Sin embargo, si el volumen e intensidad del ejercicio persiste y no se acompaña de periodos de descanso, se convierte en estímulo estresante capaz de deprimir la inmunidad y producir un aumento de la susceptibilidad a contraer más fácilmente procesos infecciosos.

Por este motivo, en estas situaciones, el sistema de defensa se puede ver mejorado por la utilización de ciertos suplementos que incluyen nutrientes, como hidratos de carbono, minerales, vitaminas, y compuestos bioactivos.

En la actualidad, son muy pocos los estudios que examinen las asociaciones entre la actividad física y el estado inflamatorio en niños o adolescentes (Thomas y Williams, 2008; Romeo *et al.*, 2010; Wärn-

berg *et al.*, 2010). Desde finales de los 90 hasta muy recientemente, no se habían encontrado pruebas de que un estilo de vida activo podría tener un efecto antiinflamatorio en los jóvenes (Martínez-Gómez *et al.*, 2010).

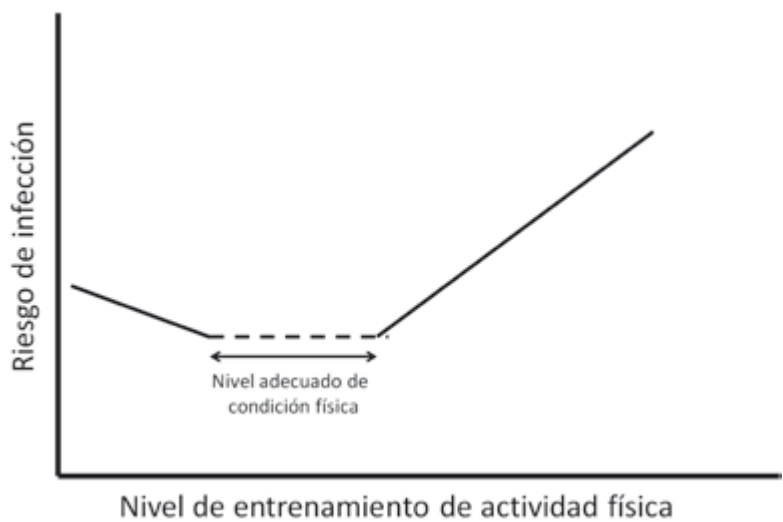


FIGURA 4. Modelo propuesto para la asociación entre nivel de actividad física y el riesgo de infección.

Se han observado asociaciones entre la actividad física e indicadores de inflamación, como son la grasa corporal, la condición cardiovascular y la resistencia a la insulina (Thomas y Williams, 2008; Wärnberg *et al.*, 2006, 2008; Martínez-Gómez *et al.*, 2009; 2010). Principalmente, la obesidad ha mostrado una fuerte asociación con la inflamación de bajo grado, hasta el punto de considerarse que el tejido adiposo puede ejercer una acción inflamatoria en adolescentes sanos (Wärnberg *et al.*, 2006). Sin embargo, se ha sugerido un rol indirecto de la actividad física sobre la inflamación de bajo grado mediante la mejora de la composición grasa corporal.

Nuestro grupo ha demostrado que la actividad física ejerce un efecto sobre la obesidad, la condición física, algunos indicadores de riesgo cardiovascular, adipocitoquinas y aunque de forma indirecta

ta, también un efecto sobre la inflamación (Martínez-Gómez *et al.*, 2009 a,b,c,d). Asimismo, se ha observado cómo el tiempo empleado en conductas sedentarias puede tener también una negativa influencia sobre los indicadores cardiovasculares (Martínez-Gómez *et al.*, 2010). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la actividad física y hábitos sedentarios en el desarrollo de patologías crónicas desde edades tempranas.

En resumen, la evidencia acerca del papel antiinflamatorio de la actividad física en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad es todavía relativamente escasa e inconsistente. Se necesitan más estudios en estas poblaciones para comprender mejor cómo son las relaciones entre la actividad física regular y la inflamación de bajo grado.

A continuación se pasa a comentar cómo se puede aplicar el estudio de la Inmunonutrición en dos situaciones fisiológicas que tienen un interés especial en la salud del individuo, como son la gestación y el envejecimiento.

2.1.1.1.2. Programación nutricional durante la gestación

La gestación es un estado particular fisiológico, en el que es imprescindible vigilar la alimentación de la madre para que durante este periodo su sistema inmunitario funcione adecuadamente y así consiga una mayor protección para evitar posibles infecciones o procesos inflamatorios. Durante la gestación existe una alteración importante del sistema endocrino, de modo, que repercute en el sistema inmunitario. Además, la salud y el bienestar del recién nacido están influenciados por el estado nutricional de la madre, su peso durante el embarazo y la ganancia ponderal durante la gestación. Algunos estudios han observado que los niños nacidos de mujeres gestantes expuestas a condiciones de hambruna, tienen una mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2, obesidad, hipertensión y enfermedades cardiovasculares (Lussana *et al.*, 2008). La programación nutricional de la mujer gestante ha adquirido recientemente un gran interés para promover la salud del neonato a corto y largo plazo (Drouillet *et al.*, 2008; O'Tierney *et al.*, 2009; Labayen *et al.*, 2011), ya que la situación nutricional de la madre guarda una relación directa con

el desarrollo de órganos linfoides en el feto, así como el desarrollo de la respuesta inmunitaria (Olsen *et al.*, 2008).

La leche materna contiene componentes esenciales capaces de modular la respuesta inmunitaria (Hernández-Rodríguez, 2001). Algunos estudios han demostrado que los neonatos que se alimentan con leche materna tienen menos probabilidades de convertirse en adultos obesos, obteniéndose los resultados más favorables con periodos de lactancia de cinco a siete meses (O'Tierney *et al.*, 2009). De hecho, la Organización Mundial de la Salud recomienda que la lactancia sea la única fuente de alimentación durante los primeros seis meses de vida del bebé (WHO, 2001).

2.1.1.1.3. Envejecimiento e inmunosenescencia

El envejecimiento es otra situación fisiológica relacionada con la Inmunonutrición. Como es bien sabido, se trata de un proceso que se va desarrollando en el ser humano y que depende de la situación nutricional y de las patologías que se hayan contraído a lo largo de la vida e incidirá sobre el funcionamiento del sistema inmunitario, cuyo el envejecimiento se conoce como inmunosenescencia (Castle *et al.*, 2000).

La inmunosenescencia es producto de la interacción entre dos tipos de factores: (a) inherentes al individuo, por lo que los genes tienen un papel importante, y (b) adquiridos, debido al estilo de vida (nutrición, actividad física, factores psicológicos). Además, hay que tener en cuenta que el proceso de envejecimiento lleva consigo la presencia de la involución tímica, lo que ocasiona cambios en la distribución de las subpoblaciones linfocitarias, así como en la calidad y cantidad de estas células. Otro factor de la inmunosenescencia lo constituye la modificación en la producción de citoquinas, hormonas reguladoras del sistema inmunitario. El estudio de este proceso natural de envejecimiento es determinante pues para comprender adecuadamente la función de los factores mencionados, con el propósito de desarrollar y poner en marcha estrategias dirigidas hacia la prevención, el seguimiento y, por último, la inmunointervención durante el envejecimiento (Bauer *et al.*, 2009).

Si bien es cierto que la Nutrición es un aspecto indispensable en la vida de las personas, precisamente durante el envejecimiento se hace aún más patente su papel relevante. En efecto, las personas mayores tienden a presentar una alta prevalencia de déficits nutricionales. Aunque muchas veces las manifestaciones de estas deficiencias son solo subclínicas, los efectos sobre el sistema inmunitario y la función cognitiva son notables.

Ante este panorama de inmunodepresión, bien sea debido a la inmunosenescencia propia de la edad, o bien a los déficits nutricionales, el resultado clínico es una incidencia aumentada de infecciones que afectan generalmente al aparato respiratorio en sus dos niveles alto y bajo, así como a los tractos urinario y genital. Se han observado en humanos cambios en el sistema inmunitario que se reflejan en la inmunidad innata con un descenso de la respuesta de hipersensibilidad retardada cutánea, un ligero descenso de linfocitos T y de su capacidad de proliferación, junto con una reducción en la producción de IL-2 y también en la inmunidad humoral, como lo demuestran los niveles más bajos de Inmunoglobulina (Ig)A en suero y la menor cantidad de los títulos de anticuerpos después de vacunación (Chandra, 2002). Por otra parte, aquellas funciones que están más relacionadas con el estrés oxidativo, como la producción de adherencia, radicales libres y citoquinas proinflamatorias, se ven incrementadas (Víctor y De la Fuente, 2002). En este sentido, es importante señalar que los procesos inflamatorios van apareciendo con la edad, y cada vez se están diagnosticando más casos de algunas enfermedades degenerativas, como la artrosis y la enfermedad de Alzheimer, en particular (Giménez *et al.*, 2012).

Estos mecanismos están asociados con un deterioro general de la actividad del sistema inmunitario. Se ha visto sin embargo, que la ingesta adecuada de determinados micronutrientes, como vitaminas B6, C y E, además de zinc, puede ser muy importante para conseguir un estado nutricional más saludable, así como la prevención de ciertas patologías relacionadas con la edad (Clemons *et al.*, 2004).

De hecho, a continuación, se va a tratar cómo el conocimiento de las interacciones entre la nutrición y el sistema inmunitario tiene un papel de gran valor en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de determinadas enfermedades que tienen como base un desorden de

tipo nutricional, aunque entre las complicaciones médicas se produzcan alteraciones del sistema inmunitario.

2.2. Estudios de inmunonutrición en patologías

2.2.1. Adaptación del sistema inmunitario al defecto y/o exceso de nutrientes

Desde el comienzo de la Inmunonutrición, se han realizado estudios para observar cuales eran las consecuencias del déficit de nutrientes y energía sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, con el devenir de los años y el avance en la investigación, se ha podido comprobar que no sólo una dieta hipocalórica así como la deficiencia de la ingesta de determinados macronutrientes podían ocasionar una depleción del sistema inmunitario, sino que además, el exceso de estos, unido en muchas ocasiones a un desequilibrio en la ingesta de ciertos micronutrientes, podía ocasionar también un metabolismo alterado de nuestro sistema de defensa. Por ello, a continuación se tratarán algunas situaciones patológicas en las que queda reflejado el gran papel que ejerce la alimentación en la salud de las defensas corporales.

2.2.1.1. Situaciones patológicas

Durante muchos años, las situaciones de malnutrición se han estudiado a través de casos extremos de kwashiorkor o marasmo en países en vías de desarrollo, cuya prevalencia es muy alta en países africanos y asiáticos. Sin embargo, en países industrializados nos hemos encontrado con déficits nutricionales muy importantes ocasionados por patologías psiquiátricas, como son los denominados trastornos del comportamiento alimentario (TCA) que han pasado a ser estudio a nivel multidisciplinar desde distintos ámbitos, ya que es una patología también conocida como síndrome por sus múltiples complicaciones médicas.

Por otro lado y en contraposición al único objetivo aparente de los pacientes con TCA, su obsesión por adelgazar, durante las dos últimas décadas aparece un fenómeno obesogénico a nivel mundial, dando

lugar al desarrollo de una preocupante alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, que viene a ser como la otra cara de la misma moneda.

En ambas situaciones, tanto en los TCA como en la obesidad existe un factor común que también lo es para el desarrollo de muchas enfermedades de carácter autoinmunitario e inflamatorio. Dicho factor es el estrés. Es un factor de alto riesgo que determina una depresión del sistema inmunitario, originando alteración de las vías metabólicas, impidiendo la adecuación del buen funcionamiento de los mecanismos de defensa del organismo.

A continuación se tratarán las consecuencias de estas patologías (TCA y obesidad) y el estrés sobre el sistema inmunitario.

2.2.1.1.1. Alteraciones inmunológicas derivadas de TCA

Dentro de los TCA se incluyen la anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), y los TCA no especificados, conocidos también como TCANE, estos últimos corresponden al 40% del total de los TCA, y presentan una incrementada prevalencia durante los últimos años (superior al 5%). Todos ellos son ejemplos claros de malnutrición en países desarrollados con una prevalencia que se aproxima al 1-3% en mujeres adolescentes y jóvenes para AN y BN, respectivamente. Dichos síndromes presentan como característica común su intenso miedo a engordar y al exceso de peso (Silber, 2005). Su comportamiento alimentario es anómalo (Tablas 1a y 1b), ya sea por una restricción extrema en el caso de AN restrictiva o en el uso de medidas compensatorias (ejercicio extremo, abuso de laxantes y diuréticos) en los tipos purgativos. En estas patologías caracterizadas por una situación de estrés crónico, no se debe olvidar que determinados neurotransmisores están implicados en la regulación del comportamiento alimentario.

No hay acuerdo sobre si las alteraciones en neurotransmisores preceden a la enfermedad o son consecuencia del estado de malnutrición subsiguiente a la instauración de los TCA, pero sí existe consenso en considerar la vulnerabilidad neurobiológica como un factor implicado en la patogénesis de estos síndromes.

TABLA 1a. *Criterios diagnósticos para AN: DSM IV*

A. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y la talla (p. ej., pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85 % del esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal inferior al 85 % del peso esperable). B. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal. C. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal. D. En las mujeres pospuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, p. ej., con la administración de estrógenos). Especificar el tipo: Tipo restrictivo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas). Tipo compulsivo/purgativo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo recurre regularmente a atracones o purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Los TCA, AN y BN, comparten rasgos de la personalidad como el perfeccionismo, comportamientos obsesivo-compulsivos y cambios marcados del estado anímico. Existe un cierto grado de evidencia científica de la implicación de la alteración en la función serotoninérgica cerebral en la desregulación del apetito, el ánimo y el control de impulsos en estos pacientes.

En el caso de los trastornos de los TCA, los estudios que se han realizado sobre las consecuencias que este tipo concreto de malnutrición ocasiona en el sistema inmunitario, han ofrecido resultados dispares. Así, aunque algunos de los hallazgos inmunológicos observados en pacientes con AN son similares a los de la malnutrición clásica, se presentan de forma más leve y con menos frecuencia. Por tanto, la función inmunitaria en estos pacientes parece estar más protegida de lo que cabría esperar dado su estado nutricional tan deficitario (Marcos

et al., 2003). Otro aspecto de gran interés es la aparente inexistencia de complicaciones infecciosas en pacientes con AN, a pesar de la seria desnutrición que padecen. Durante largos periodos de su enfermedad estos pacientes parecen estar protegidos frente a las infecciones virales más comunes, al menos hasta que alcanzan estados muy avanzados de debilidad y desgaste (Nova *et al.*, 2002).

TABLA 1b. *Criterios diagnósticos para BN: DSM IV*

A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por: 1. ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (p. ej., en un período de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias 2. sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (p. ej., sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo) B. Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno, y ejercicio excesivo. C. Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un período de 3 meses. D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporales. E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa. Especificar tipo: Tipo purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso. Tipo no purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

A la hora de analizar los parámetros de la función inmunitaria, es necesario tener en cuenta las complejas interrelaciones que se dan entre el sistema inmunitario, el sistema endocrino y el sistema nervioso central

(Marcos, 2000). La malnutrición puede tener un impacto sobre dichas interacciones y dañar la comunicación entre estos sistemas. Las alteraciones neuroquímicas en los TCA pueden influir en el mantenimiento del comportamiento alimentario patológico y podrían ser responsables de ciertos síntomas psicopatológicos asociados, incluyendo el estrés, la ansiedad y la depresión (Fox y Leung, 2009). Por otra parte, diversas citoquinas, neurotransmisores y hormonas ejercen sus efectos, tanto sobre el sistema nervioso como sobre el sistema inmunitario, a través de receptores que gozan de una amplia expresión en diferentes tipos celulares. Se ha demostrado en diversos estudios sobre el estado inmunológico de pacientes que sufren AN o BN que este tipo de malnutrición, al igual que ocurre en las malnutriciones más típicas, afecta en primer lugar a la inmunidad celular y no a la humoral (Marcos *et al.*, 1997).

El cociente CD4/CD8 (linfocitos T colaboradores/linfocitos T citotóxicos) se considera un buen índice de estado nutricional, ya que aparece anormalmente disminuido en situaciones de déficit de nutrientes, mejorando con la administración de suplementos (Sandstead *et al.*, 2008). Se ha comprobado en pacientes con TCA que este índice se ve afectado y ello depende, probablemente en combinación con otros factores, del tiempo de duración del TCA y del tiempo transcurrido hasta que se instaure un tratamiento adecuado. Cuanto más precoz se hace el diagnóstico y se aplica el tratamiento, más alto permanece el cociente CD4/CD8. Estos resultados demuestran la importancia del diagnóstico precoz para prevenir las situaciones de malnutrición severa. También conviene señalar que la disminución del cociente CD2/CD19 en malnutrición es un índice útil para corroborar que la inmunidad celular se encuentra más afectada que la humoral (Nova y Marcos, 2006).

Con respecto a las citoquinas, algunos autores han encontrado una producción espontánea elevada de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- γ), lo que contribuiría a la pérdida de peso, la caquexia y la osteoporosis de las enfermas con AN (Nova *et al.*, 2006).

La producción de cortisol también es alta en pacientes con TCA, lo que significa que el mecanismo de regulación negativa del cortisol sobre las citoquinas inflamatorias no funciona adecuadamente en dichos

síndromes. En relación con estos niveles espontáneamente elevados de citoquinas proinflamatorias, se ha sugerido que aquellas células que han sido en alguna medida estimuladas para producir citoquinas, responderían escasamente a una estimulación posterior. De acuerdo con esta sugerencia, se podría esperar una alteración en la respuesta celular ante la estimulación extraordinaria, que debería producirse cuando se presenta una infección, observándose una capacidad deteriorada de desencadenar una respuesta de fase aguda (Nova y Marcos, 2006).

Además, se ha descrito una correlación positiva entre unos niveles elevados de cortisol y un aumento en la producción *in vitro* de IL-1 β por células mononucleares de sangre periférica (Marcos *et al.*, 2003), lo cual parece indicar que la normal relación entre ambas variables se encuentra desajustada a causa de la enfermedad. Por último, hay que destacar que la relación normal entre la leptina y el cortisol está también afectada en pacientes con AN (Herpertz *et al.*, 2000).

En conclusión, en lo que respecta al comportamiento del sistema inmunitario en los TCA, los hallazgos con los que se cuenta hasta la fecha sugieren que la interrelación entre cortisol, leptina y citoquinas, sustancias todas ellas que se han encontrado alteradas repetidamente en pacientes con TCA, podrían tener un papel clave en los mecanismos de ajuste del sistema inmunitario, desencadenados en pacientes con AN y BN. Estos mecanismos compensatorios permitirían a los pacientes adaptarse a sus atípicas situaciones de malnutrición y podrían proporcionar también la llave para explicar los hallazgos inmunológicos, tales como la menor susceptibilidad a las infecciones. Sin embargo, todavía está por determinar, si en efecto los pacientes presentan un menor riesgo a infectarse o sencillamente, la sintomatología propia de la infección está encubierta por el gran deterioro del organismo en estas condiciones, ocasionando en consecuencia una inhibición de la generación de una serie de señales típicas de la infección, como es la fiebre y la falta real de apetito.

2.2.1.1.2. Obesidad y Sistema Inmunitario

En la actualidad, la obesidad representa uno de los más grandes problemas de salud a nivel internacional, independientemente de su

existencia en países industrializados o en vías de desarrollo. Las cifras de prevalencia están aumentando alarmantemente y se ha llegado a considerar esta enfermedad como una pandemia. El problema no acaba en lo que representa la enfermedad como tal, sino en lo que puede acontecer como consecuencia del grave desequilibrio generado en el metabolismo del individuo que la padece. En efecto, estos pacientes presentan un alto riesgo a sufrir enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y todo tipo de procesos inflamatorios, que en principio podrían derivar de un proceso degenerativo ocasionado por la edad, pero que en el caso de la persona obesa, pueden llegar a aparecer de forma muy temprana.

Existe una variable clave para todos los estudios nutricionales como es el índice de masa corporal (IMC) que indica la relación existente entre el peso y la talla al cuadrado. Este cociente sencillo [peso (kg)/talla (m²)] es capaz de indicar si una persona se encuentra en el intervalo de normalidad ponderal, o sufre alguna alteración, presentando un peso bajo, una delgadez extrema o por el contrario sobrepeso u obesidad.

Hoy en día se conoce la existencia de una estrecha asociación directa entre el IMC/grasa corporal y la tasa de mortalidad. Es bien sabido que el tejido adiposo está implicado en la producción de diversas hormonas, como la leptina, activamente implicada en la homeostasis energética y en la regulación de la función inmunitaria (Perez de Heredia *et al.*, 2012). De esta forma, la leptina tiene importantes funciones inmunoregulatoras principalmente actuando como un agente inflamatorio, inhibiendo la producción de linfocitos T, estimulando la producción de citoquinas [IL-2, interferón (IFN)- γ , IL-6, TNF- α] y favoreciendo la respuesta citotóxica de células NK. En este sentido, se ha señalado a la leptina como un nexo de unión entre la respuesta pro-inflamatoria Th1, el estado nutricional y el balance energético, de tal modo que los niveles excesivos de leptina en los individuos con sobrepeso podrían estar relacionados con el desarrollo de patologías mediadas por una exacerbación de la respuesta inmunitaria (Stofkova, 2009). De hecho, la respuesta inmunitaria puede verse profundamente afectada por la obesidad, jugando la leptina un importante papel, al ser un biomarcador esencial en el control de la ingesta, y estar muy relacionado con la patología inflamatoria y autoinmune de las personas obesas.

Aun así, los estudios sobre obesidad y sistema inmunitario no están exentos de dificultades. Uno de los principales problemas en el análisis de la función inmunitaria en individuos obesos es que los efectos de la obesidad sobre el sistema inmunitario pueden quedar enmascarados por la coexistencia de hiperglicemia y dislipidemia (Marcos, 2004).

En resumen, la respuesta inmunitaria está reducida en los sujetos obesos, aunque los mecanismos responsables implicados en este proceso todavía no se conocen con claridad. Aunque la ingesta excesiva de grasa desempeña un importante papel en la respuesta de las células inmuno-competentes y es deseable una reducción de su ingesta, se necesitan nuevas investigaciones para comprender la influencia del consumo de los distintos ácidos grasos de la dieta sobre la respuesta inmunitaria. Los datos sobre el papel de la pérdida de peso en la recuperación de la respuesta inmunitaria son actualmente confusos y se requiere profundizar mucho más en las complicaciones que se derivan de una situación de inflamación de bajo grado (Ruiz *et al.*, 2007; Wärnberg *et al.*, 2006, 2008). Nuevas aproximaciones son la inmunomanipulación del tejido adiposo con anticuerpos específicos contra los adipocitos y patrones dietéticos que potencien el sistema inmunitario.

3. LOS NUTRIENTES COMO AGENTES INMUNO-REGULADORES

A continuación se tratará la importancia que tiene un determinado tipo de dieta, con objeto de prevenir o incluso de utilizar los nutrientes como posibles agentes terapéuticos e inmuno-reguladores en combinación con tratamientos ya establecidos (Tabla 2). En este sentido, se incluyen tanto nutrientes como los denominados «no nutrientes», que aunque no son esenciales para el organismo, son capaces de interactuar con el sistema inmunitario. Los componentes más estudiados en la inmunonutrición son los probióticos y prebióticos, así como ciertos aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y minerales. Sin embargo, sólo un número limitado de los efectos terapéuticos que se atribuyen a estos componentes funcionales han sido probados con resultados significativos

en ensayos aleatorizados, bien controlados y sin fallos metodológicos (López-Varela *et al.*, 2002; Whelan y Myers, 2010).

TABLA 2. *Componentes alimentarios y su funcionalidad*

	Efectos biológicos	Enfermedades/ trastornos relacionados	Fuentes alimentarias
Proteínas: (aminoácidos) • Triptófano • Tiramina • Glutamina • Arginina • Cisteína	• Efecto sedante e hipnótico • Mejora de la memoria • Recuperación de la fatiga mental • Estimulación del sistema inmunitario • Ralentización del envejecimiento	• Regulación del sueño y el estrés	Todo tipo de alimentos de origen animal y vegetal: pollo, pescado, quesos, huevos, legumbres, cereales...
Proteínas: • Péptidos bioactivos	• Efecto antihipertensivo • Opioide • Antimicrobiano • Inducción de saciedad • Antioxidante • Antitrombótico • Inmunomodulador • Hipocolesterolemizante • Mejora la absorción de minerales	• Hipertensión • Enfermedad cardiovascular • Cáncer • Alzheimer	Fuentes proteicas, principalmente leche, leguminosas (soja, garbanzo, guisante), pescado, huevos
Polisacáridos y oligosacáridos: • Fibra dietética • Fibra soluble	• Regulación de la microbiota intestinal • Mejora del tránsito intestinal • Dilución de agentes carcinogénicos • Aumento de la excreción de sales biliares • Reducción del colesterol plasmático • Regulación de los niveles de glucosa	• Cáncer colorrectal • Estreñimiento/diverticulosis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Hipercolesterolemia • Diabetes • Obesidad • Hipertensión	Leguminosas, hortalizas, frutas, alimentos prebióticos

TABLA 2. *Componentes alimentarios y su funcionalidad (cont.)*

	Efectos biológicos	Enfermedades/ trastornos relacionados	Fuentes alimentarias
Lípidos: Ácidos grasos n-3	- Disminución de los niveles de triglicéridos y LDL-colesterol - Reducción de la agregación plaquetaria - Propiedades antiinflamatorias - Posible efecto de control glucémico y de la resistencia a la insulina	- Enfermedad cardiovascular - Artritis reumatoide - Arritmias cardíacas	Pescado graso, nueces
Lípidos: Ácido linoleico conjugado	- Propiedades anticarcinogénicas - Inhibidor de la lipogénesis - Estimulación del sistema inmunitario - Regulación del peso corporal	- Cáncer - Enfermedad cardiovascular	Carne de ternera, productos lácteos
Micronutrientes: Se, Fe, Cu, Zn, Mn, Ca y ácido fólico	- Cofactores enzimáticos - Estimulación del sistema inmunitario	- Enfermedad cardiovascular - Cáncer - Osteoporosis - Anemia - Defectos del tubo neural	En general, más abundantes en alimentos de origen animal
Carotenoides: - β-carotenos - Licopeno	- Precusores de vitamina A (β-caroteno solamente) - Protección epitelial - Protección frente a radicales libres (antioxidantes) - Protección frente a radicales libres (antioxidante) - Ralentización del envejecimiento - Estimulación del sistema inmunitario	- Aterogénesis - Cáncer	Cítricos, zanahoria, calabaza, tomate fresco y procesado (salsa de tomate) Aceites vegetales, cereales de grano entero, vegetales

TABLA 2. *Componentes alimentarios y su funcionalidad (cont.)*

	Efectos biológicos	Enfermedades/ trastornos relacionados	Fuentes alimentarias
Vitamina C	• Protección frente a radicales libres (antioxidante) • Ralentización del envejecimiento • Estimulación del sistema inmunitario	• Cáncer	Cítricos, kiwi, brécol, espárragos
Polifenoles Flavonoides: • Antocianinas • Catequinas • Isoflavonas • Hesperidina, naringina • Quercetina Otros: • Ácido elágico • Resveratrol • Capsaicina	• Antioxidantes • Hipocolesterolemiantes • Propiedades anticarcinogénicas • Efectos sobre la hemostasis • Efectos sobre el óxido nítrico • Actividad estrogénica (algunas isoflavonas) • Antiinflamatorios • Actividad antibacteriana • Vasodilatación	• Cáncer • Aterosclerosis • Enfermedad coronaria • Osteoporosis • Artritis reumatoide	Vino tinto, arándanos, cerezas, té, cerveza, soja, alfalfa, trébol, naranja, pomelo, cebolla, manzana, brécol, fresas, uva, propóleo, jalea real, miel, pimienta roja
Probióticos	• Mejora de la digestibilidad de la lactosa • Aumento de la absorción de calcio • Modulación del sistema inmunitario • Regulación del equilibrio de la flora intestinal	• Intolerancia a la lactosa • Estreñimiento/diarrea • Gastroenteritis • Cáncer	Productos fermentados con lactobacilos y bifidobacterias
Glucosinolatos: • Isotiocianatos (por ejemplo, sulforarano) • Índoles	• Estimulación de la detoxificación celular	• Cáncer	Crucíferas (repollo, brécol, rábano)

TABLA 2. Componentes alimentarios y su funcionalidad (cont.)

	Efectos biológicos	Enfermedades/ trastornos relacionados	Fuentes alimentarias
Compuestos alilsulfurosos	• Interfieren en el metabolismo de nitrosaminas • Mejoran la inmunocompetencia • Reparación del DNA dañado • Actividad antiproliferativa por inducción de apoptosis • Efectos antimicrobianos • Mejora de la función mental	• Cáncer • Enfermedad coronaria	Ajo, cebolla, puerro
Otros: • Cafeína	• Estimulación del sistema nervioso central (SNC)		Café, té

A continuación se describen los componentes más estudiados y su implicación con el sistema inmunitario.

3.1. Probióticos

El término probiótico define a aquellos microorganismos vivos que cuando son suministrados en cantidades adecuadas promueven beneficios en la salud del organismo (huésped) Schlundt (2012). Se utilizan en alimentos, especialmente en productos lácteos fermentados, pero también en preparaciones farmacéuticas, los llamados nutracéuticos o farmalimentos. El desarrollo de nuevas cepas de probióticos va encaminado a la obtención de organismos beneficiosos más activos. En el caso de organismos modificados y/o microorganismos nuevos, se tiene que evaluar la seguridad y el cociente beneficio/riesgo. A la hora de incorporar nuevas cepas a productos se debe medir cuidadosamente su eficiencia y valorar, en cada caso, si mantienen el mismo nivel de seguridad que los microorganismos de uso tradicional (Guarner *et al.*, 2005).

Los microorganismos más utilizados son las bacterias ácido-lácticas (BAL) de los géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus*, así como las bifidobacterias, y las levaduras del género *Saccharomyces*. Existe una amplia bibliografía acerca de los efectos beneficiosos sobre la salud de las BAL y los productos obtenidos a partir de su fermentación. Estos efectos son debidos fundamentalmente a su acción sobre el equilibrio de la microbiota intestinal y la regulación del balance en las respuestas del sistema inmunitario frente a lo propio y lo extraño (homeostasis inmunológica) (Nova *et al.*, 2007; Romeo *et al.*, 2010; Nova *et al.*, 2011).

Entre los efectos beneficiosos para la salud descritos en la bibliografía se encuentran: (1) La disminución de los síntomas de malabsorción de lactosa; (2) El equilibrio de la microbiota colónica; (3) La regulación del tránsito intestinal; (4) La modulación de la respuesta inmunitaria; (5) El efecto adyuvante de las vacunas; (6) La reducción de las enzimas fecales implicadas en la iniciación del cáncer; (7) El tratamiento de la diarrea del viajero; (8) La terapia antibiótica (control de *Rotavirus* y de *Clostridium difficile*, así como de úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*); (9) El descenso del colesterol sérico; y (10) El antagonismo con patógenos originados en alimentos y con microorganismos que provocan caries.

Los efectos de las leches fermentadas con BAL varían en función de la cepa de bacteria láctica que se utiliza en la fermentación, de la existencia de un tipo o más de bacterias lácticas y de su interacción, del tipo de producto (leche, avena, embutidos, té, etc.) en el que han fermentado, del tiempo de consumo del producto, de la genética propia del individuo, de la existencia o no de una patología, y de la dosis suministrada. Es esencial tener en cuenta todos estos factores cuando se realiza una intervención nutricional en un estudio de investigación, ya que los resultados dependerán en un grado muy importante del diseño experimental que se emplee.

Se han realizado estudios en deportistas cuyo sistema de defensa se ve comprometido por un ejercicio intenso y se han visto resultados prometedores (Pujol *et al.*, 2000; Gleeson *et al.*, 2004), así como también en pacientes con AN (Marcos *et al.*, 2004) observando efectos bene-

ficiosos en estas situaciones que conllevan una alteración del sistema inmunitario.

Precisamente en relación con situaciones de stress y la ingesta de probióticos, no se debe olvidar que el tracto gastrointestinal es un lugar de interacción entre el sistema nervioso, microorganismos y células inmunocompetentes. Los microorganismos son sensibles al ambiente neuroendocrino del organismo que los hospeda y, a la inversa, las bacterias pueden influir en el ambiente neuroendocrino, modulando la producción de neurotransmisores, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), serotonina, y varios péptidos biológicamente activos (Logan y Katzman, 2005; Desbonnet *et al.*, 2008). Aunque la influencia del estrés en la microbiota intestinal ha sido poco estudiada, existen evidencias tanto en modelos animales como en humanos de que el estrés fisiológico o psicológico ocasionado por falta de espacio, aislamiento, estrés acústico, etc., puede afectar negativamente a la microbiota, aumentando la concentración de bacterias aeróbicas y disminuyendo la de lactobacilos (Nova *et al.*, 2012).

3.2. Prebióticos

El término prebiótico fue introducido por Gibson y Roberfroid (1995), quienes definieron los prebióticos como ingredientes no digeribles de los alimentos que afectan beneficiosamente al huésped por una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una bacteria o un limitado grupo de bacterias en el colon.

Los prebióticos son generalmente hidratos de carbono de cadena corta, que pueden ser fermentados a lo largo del tracto gastrointestinal y estimular así el crecimiento de bifidobacterias (efecto bifidogénico) u otras bacterias potencialmente beneficiosas. Por ello, un requisito clave para que un ingrediente pueda ser clasificado como prebiótico es que no sea hidrolizado ni absorbido en la parte alta del tracto gastrointestinal, de forma que una cantidad significativa llegue intacta al colon.

Los prebióticos que actualmente gozan del acuerdo científico en cuanto al cumplimiento de las características que se les exigen serían

sólo los fructooligosacáridos (FOS), la inulina y los (trans)-galactooligosacáridos (TOS/GOS).

Los prebióticos desempeñan un papel importante en el mantenimiento y desarrollo de la microbiota bacteriana intestinal, la cual facilita diversos mecanismos de defensa del individuo. Su inclusión en la ingesta puede prevenir o incluso evitar la traslocación bacteriana.

La traslocación bacteriana se define como el paso de gérmenes de origen gastrointestinal hacia tejidos normalmente estériles, como los ganglios mesentéricos, el hígado, el bazo y el pulmón. Este movimiento de las bacterias fuera de su lugar habitual puede comprometer seriamente el sistema inmunitario del individuo. Los productos finales de la fermentación de la fibra son tróficos para las células epiteliales intestinales; de este modo, se mantiene el equilibrio de la microbiota intestinal, mediante la fermentación y la producción bacteriana de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente acetato, butirato y propionato.

Los AGCC se absorben rápidamente, estimulan la absorción de agua y sal, y proporcionan una fuente de energía para el colon. Se ha observado una mejora de la microbiota intestinal, con aumento del número de bacterias anaerobias, como *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*, y disminución de *Clostridium*. Estas modificaciones de la microbiota intestinal resultan beneficiosas, tanto para la salud local cólonica como sistémica.

Además de su función de estimulación selectiva de las bifidobacterias, los prebióticos tienen repercusiones sobre la absorción de ciertos minerales. Se ha demostrado en diversos estudios científicos un incremento de la disponibilidad de calcio, magnesio, zinc y hierro con la ingesta de alimentos que contienen prebióticos. Estos efectos parecen ser el resultado del tipo de hidrato de carbono, del grado de fermentación provocado por la microbiota intestinal y de la dosis ingerida. También pueden poseer un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los lípidos y sobre el tránsito intestinal.

Estas acciones beneficiosas explican su potencial uso en el control de los niveles de insulina y triglicéridos, y en la prevención de la

osteoporosis, al mejorar la biodisponibilidad del calcio. Se ha sugerido que pueden tener un papel protector frente al cáncer al favorecer un microambiente menos tóxico en el colon (Roberfroid *et al.*, 2010).

3.3. Simbióticos

El término simbiótico es usado cuando un producto contiene probióticos y prebióticos simultáneamente. Los efectos de esta combinación pueden ser acumulables o incluso sinérgicos. En sentido literal, estos productos deberían contener unos compuestos prebióticos que favorecieran al probiótico que los acompaña, como podría ser, por ejemplo, la sinergia entre oligofructosacáridos y bifidobacterias. Pero esta definición admite discusión. Si un simbiótico contiene oligofructosacáridos y *Lactobacillus casei*, aunque estos no se complementan, el sinergismo se consigue *in vivo*, al ingerir los *Lactobacillus* por un lado y favorecer las bifidobacterias endógenas por otro.

3.4. Ácidos grasos

Dentro de la dieta mediterránea, uno de los nutrientes más destacables son las grasas. La grasa dietética tiene un efecto inmunomodulador importante (Mizota *et al.*, 2009). Se ha estudiado ampliamente el papel de los ácidos grasos esenciales y de otros ácidos grasos en la comunicación celular, fluidez de la membrana y elaboración de mensajeros secundarios (Calder, 2002; Bouwens *et al.*, 2009). Su mecanismo de acción consiste en modificar la composición de membranas celulares, en función del tipo de ácido graso de la grasa dietética. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) n-3 son de los más estudiados como agentes antiinflamatorios. Se aconseja el consumo de AGP n-3 en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y como prevención de enfermedades cardiovasculares (Calder, 2009). El ácido araquidónico produce un aumento en los mediadores inflamatorios, y a través de estos, regula la actividad de células inflamatorias, la producción de citoquinas y el equilibrio de las subpoblaciones linfocitarias (Calder, 2009; Kubala *et al.*, 2010). Se considera que, en general, los AGP n-3 actúan como an-

tagonistas del ácido araquidónico. Por lo tanto, los componentes de la inmunidad innata como los de la adquirida, incluyendo la producción de marcadores inflamatorios, pueden verse afectados por los AGP n-3 (Calder, 2009). Tales efectos inducidos por este tipo de ácidos grasos, pueden ser utilizados como terapia en la inflamación aguda y crónica, así como en enfermedades que impliquen una sobreactivación inapropiada de las diversas respuestas inmunitarias.

3.5. Aminoácidos

A continuación se expone el papel de los aminoácidos en relación con el sistema inmunitario. Los aminoácidos son parte de las proteínas y como tal, es fundamental conocer su posible actuación para conseguir un mejor sistema de defensa del organismo.

La deficiencia de aminoácidos específicos disminuye la respuesta a anticuerpos y en otros casos, el desequilibrio entre ellos, provoca una respuesta exacerbada. Se ha comprobado que los suplementos de arginina en la dieta mejoran la función inmunitaria celular, ya que estimulan la actividad de los linfocitos T y promueven la proliferación linfocítica en respuesta a mitógenos (Nieves *et al.*, 2002). Por otra parte, la glutamina es considerada como el aminoácido más implicado en la respuesta inmunitaria por ser el combustible principal junto a la glucosa, de las células pertenecientes al sistema inmunitario. Así, la glutamina es el nutriente fundamental de las células inmunocompetentes en cultivo para que se produzca una adecuada proliferación de linfocitos, producción de citoquinas y la fagocitosis por parte de los macrófagos (Rogerio *et al.*, 2010).

Además, se ha establecido que la glutamina modula el factor nuclear kappa B (NF- κ B) en el núcleo de los macrófagos peritoneales (Rogerio *et al.*, 2010). Por otra parte, es el nutriente favorito de los enterocitos intestinales y se ha visto que la administración de glutamina por vía enteral estimula el crecimiento de la mucosa intestinal, por lo que mantiene la barrera de mucosa intacta frente a posibles infecciones (Dos Santos *et al.*, 2010).

3.6. Micronutrientes

Los micronutrientes, a pesar de no aportar calorías a la dieta, tienen funciones clave sobre el sistema inmunitario y existe una gran evidencia científica sobre el efecto de ciertos micronutrientes, como el zinc, selenio, hierro y cobre, o las vitaminas A, C y E, sobre la funcionalidad del sistema inmunitario. Como ejemplo, se puede citar que la carencia de algunas vitaminas produce alteraciones en el sistema del complemento, el timo y el número de linfocitos (Savino *et al.*, 2007; Maggini *et al.*, 2010).

3.6.1. Vitaminas

Las vitaminas del grupo B son prácticamente las más estudiadas en relación con el sistema inmunitario. Así, la vitamina B12 es esencial para la síntesis de ácidos nucleicos y su carencia origina una disminución en la proliferación de los linfocitos en respuesta a mitógenos, un descenso en el número de linfocitos, en especial de linfocitos CD8+, con el consiguiente aumento del cociente CD4/CD8, y una reducción de la actividad de las células NK, efectos que revierten tras suplementar con esta vitamina (Funada *et al.*, 2000). Por su parte, el déficit de vitamina B6 reduce la formación de anticuerpos (Inubushi *et al.*, 2000).

La vitamina A se la conoce como vitamina antiinfecciosa, produciendo un aumento de las respuestas específicas a antígenos de las células T, a través de la vía del receptor del ácido retinoico. Esta vitamina tiene además efecto sobre la diferenciación de células epiteliales que constituyen la primera línea de defensa, lo que permite desarrollar una adecuada barrera mucosal en los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario; actúa también en la diferenciación de células mieloides hacia granulocitos y además, incrementa la secreción de determinadas citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 e IFN- γ). La deficiencia de esta vitamina reduce la actividad de las células NK, disminuye la producción de IFN- γ , aminora la efectividad de la actividad de los macrófagos fijadores de grasa y desciende la respuesta de linfocitos estimulados por mitógenos (Bessler *et al.*, 2007; Diness *et al.*, 2007; Mora *et al.*, 2008).

La vitamina E es una de las más estudiadas, fundamentalmente en relación con su actuación sobre el sistema inmunitario en el envejecimiento. Se ha demostrado que la deficiencia de esta vitamina está asociada con una respuesta inmunitaria deteriorada (Serafini, 2000), produciéndose alteraciones en la inmunidad específica (humoral y celular) y sobre la función fagocítica. La vitamina E tiene un efecto protector frente a las infecciones, ya que estimula la producción de inmunoglobulinas y aumenta la respuesta al test de hipersensibilidad retardada, mejorando la función inmunitaria humoral y celular (Han y Meydani, 2006). En este sentido Wu y Meydani (2008) indican en una revisión los beneficios que causa esta vitamina a distintas dosis con ingestas durante diferentes periodos de tiempo en determinadas poblaciones mayores, tanto en modelos animales como en humanos. Se ha encontrado que la ingesta de vitamina E aumenta fundamentalmente la proliferación de linfocitos, la respuesta retardada cutánea, la producción de linfocitos T, las proteínas séricas, especialmente las fracciones α -2 y β -2, la actividad de las células NK y los mecanismos de fagocitosis y quimiotactismo de los neutrófilos.

Es interesante indicar que el envejecimiento, que como ya se ha indicado en su apartado, incide negativamente sobre los mecanismos de defensa, dando lugar al fenómeno denominado de inmunosenescencia. De ahí, que sea tan importante encontrar una dosis adecuada de vitamina E que ingerida durante cierto periodo de tiempo aminore el efecto causado por el envejecimiento.

Los efectos de esta vitamina han sido constatados en sujetos con infecciones del tracto respiratorio alto. Se ha visto una menor incidencia de neumonía entre sujetos que habían iniciado el hábito de fumar a una edad relativamente tardía (mayores de veintiún años). También se ha encontrado una menor incidencia de constipado común entre ciudadanos mayores que fumaban menos de quince cigarrillos por día. Asimismo, se ha puesto de manifiesto un título viral más bajo para la influenza, con un aumento de IL-2 y IFN- γ , dos citoquinas clave para la lucha en los procesos infecciosos.

Sin embargo, quedan todavía muchos estudios por realizar, ya que se ha indicado que a determinadas dosis de vitamina E durante un

periodo largo de seguimiento (más de seis años), no se ha encontrado un efecto global sobre la incidencia de neumonía o en la incidencia y severidad de las infecciones agudas del tracto respiratorio (Tabla 4).

El consumo de vitamina C es esencial para la vida de los humanos, ya que el organismo no puede sintetizarla. Se ha demostrado en numerosos estudios que el suplemento de esta vitamina mejora el sistema inmune. Así se ha observado su actuación con el incremento de la capacidad proliferativa de los linfocitos T en respuesta a mitogénesis, la síntesis de IFN- γ , y la respuesta de neutrófilos hacia estímulos quimiotácticos. Además, esta vitamina es capaz de atenuar el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides (Ströhle y Hahn, 2009; Maggini *et al.*, 2010). Se ha observado también que la deficiencia de la vitamina C es capaz de producir un aumento en la susceptibilidad a sufrir infecciones, sobre todo a nivel del tracto respiratorio superior. Dado el poder antioxidante de la vitamina C, se ha sugerido que la suplementación con este micronutriente puede producir una mejora en el sistema inmunitario y como consecuencia, una menor incidencia de este tipo de infecciones (Douglas *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2009). Además, la vitamina C evita el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) y reduce significativamente el riesgo de un gran abanico de patologías, entre las que se encuentran distintos tipos de cáncer, así como enfermedades degenerativas y crónicas. Se recomienda 1 g diario, acompañado de una dieta rica en frutas y verduras para conseguir un aporte óptimo de esta vitamina (Deruelle y Baron, 2008).

Además de su acción sobre los minerales y el hueso, el metabolito bioactivo de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), posee importantes propiedades inmunomoduladoras. Dentro del sistema inmunitario, las células dendríticas representan una diana clave para esta hormona y los cambios inducidos por dicho metabolito en su fenotipo y función afectan finalmente los linfocitos T. Sin embargo, la presencia de los receptores de vitamina D (VDR) en células T activadas presenta mecanismos adicionales para 1,25(OH)₂D₃ para regular directamente las respuestas de células T (Baeke *et al.*, 2010). La suplementación de vitamina D₃ no ha producido cambios en los niveles de citoquinas entre adultos sanos (Yusupov *et al.*, 2010) incluso a las mismas dosis (50 μ g o 2000 UI) en que se había demostrado sus efectos beneficio-

sos en pacientes con fallo coronario, con un aumento de los niveles de IL-10, una citoquina antiinflamatoria y un descenso de otra citoquina proinflamatoria (TNF- α) (Schleithoff *et al.*, 2006).

3.6.2. Minerales

El selenio tiene diversas propiedades relacionadas con el sistema inmunitario, actuando a varios niveles: (1) Anti-cancerígeno: promueve el suicidio de la célula cancerígena, inhibe los vasos sanguíneos del tumor, de modo que deja de estar irrigado por lo que finalmente se comprime, desintoxica los agentes causantes del cáncer y reduce el estrés oxidativo; (2) Anti-envejecimiento: estabiliza el ADN, preservando su integridad, mantiene la longitud de los telómeros inhibiendo así el proceso de envejecimiento y reduce el estrés oxidativo de las mitocondrias; (3) Anti-viral: bajo condiciones de déficit de selenio, multiplica el ácido ribonucleico (ARN) de los virus de forma más rápida, promocionando un progreso más veloz de la enfermedad; (4) Pro-inmunidad: estimula varias células inmunocompetentes, bien encargadas de la inmunidad inespecífica (neutrófilos, macrófagos, NK), o de la inmunidad específica (T y B); (5) Mejora de la función cerebral: protege las células del cerebro; (6) Mejora de la fertilidad: es vital en el desarrollo y función de las células de esperma y reduce el riesgo de aborto; y (7) Regulación tiroidea: más de 35 seleno-enzimas tienen un papel clave en esta función, además de presentar efectos antioxidantes y fomentar la síntesis de ADN.

Se ha comprobado que la suplementación con este mineral aún en individuos sin carencias nutricionales, tiene marcados efectos inmunoestimuladores, incluyendo un aumento de la proliferación de la actividad de las células T (linfocitos citotóxicos) y la potenciación de la actividad de las células NK (Wood *et al.*, 2000). La suplementación con selenio también parece eliminar la deficiencia que presentan los linfocitos de personas de edad avanzada para responder a estímulos y poder proliferar y diferenciarse en células efectoras citotóxicas (Chandra, 2004; Hoffmann y Berry, 2008).

En cuanto al zinc, es bien conocido que su deficiencia ocasiona problemas de crecimiento, enfermedades autoinmunitarias, producción

disminuida de IL-2, y deterioro cognitivo (Prasad, 2009). Los estudios de investigación relacionados con el estado inmunológico de grupos «de riesgo» en deficiencia de zinc, podrían derivar a intervenciones con dosis nutricionales de suplementos de este mineral, capaces de prevenir alteraciones del sistema inmunitario y mejorar la resistencia a infecciones (Prasad, 2009; Sheikh *et al.*, 2010).

El zinc tiene la particularidad de unirse a unas proteínas que reconocen los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de este modo, puede modular los genes que codifican los ácidos nucleicos. La vía de transducción de la señal de los linfocitos T contiene varias proteínas unidas al zinc, denominadas «finger» por su forma, y parece ser que su funcionalidad se afecta por la deficiencia dietaria de zinc y aminoácidos.

Los trabajos realizados por Dardenne *et al.* (1993) se refieren a la actividad biológica de la hormona conocida en un principio como «Factor tímico del suero» (STF) y que en la actualidad se denomina timulina. Este nanopéptido necesita estar unido al zinc para poder estimular la diferenciación y las actividades de varias subpoblaciones de linfocitos T. Las personas jóvenes que sufren de diabetes insulino-dependiente presentan niveles bajos de zinc en el suero y defectos en la reactividad de los linfocitos T; sin embargo, conservan normal la producción de timulina por el timo. Se ha descubierto que en estos pacientes, el defecto inmunológico parece ser periférico, porque ellos no pueden ligar el zinc a la hormona y ésta no puede llevar a cabo sus funciones. El resultado es un aparente mal funcionamiento del timo, cuando en realidad lo que ocurre es un fallo en la incorporación del zinc a la timulina.

La suplementación con zinc puede ocasionar una respuesta terapéutica beneficiosa en casos de diarrea en niños, hepatitis C crónica, shigellosis, lepra, tuberculosos, neumonía, infección aguda del tracto respiratorio bajo, constipado común y leishmaniasis (Savino *et al.*, 2007; Prasad, 2009; Maggini *et al.*, 2010).

Pasando al hierro, quizá se puede considerar el mineral más controvertido cuando se tratan de sus efectos como consecuencia de su deficiencia o de su suplementación.

Está constatado que la deficiencia de hierro da lugar a un fallo en los mecanismos de defensa del individuo, así como a una menor capacidad de fagocitosis y una disminución de la capacidad oxidativa, una baja respuesta de linfocitos a la estimulación con mitógenos, un descenso en el número y actividad de las células NK, una disminución de la respuesta al test cutáneo de hipersensibilidad retardada y una alteración en las subpoblaciones de células T (Yapi *et al.*, 2009). Sin embargo, la evidencia científica apoya el concepto de un incremento de la frecuencia y gravedad de las infecciones causada por una gran variedad de microorganismos en aquellos sujetos que tienen una sobrecarga de hierro en el organismo (suplementación de hierro, hemocromatosis hereditaria, transfusiones de eritrocitos). Por ejemplo, la malaria aparece con menos frecuencia en pacientes con déficit de hierro, de ahí que no esté claro que la suplementación de este micronutriente pueda ser beneficiosa en sujetos con infecciones Drakesmith y Prentice, 2008).

Las consecuencias del desequilibrio de magnesio en personas mayores se relacionan con una mayor susceptibilidad al estrés, una defectuosa función de la membrana, inflamación, enfermedades cardiovasculares, diabetes y disfunciones del sistema inmunitario (Tam *et al.*, 2003).

El cobre es un oligoelemento esencial para el mantenimiento de una buena respuesta innata y adquirida. La deficiencia de este mineral se ha asociado a un aumento en la producción de la citoquina proinflamatoria IL-2, pero no de TNF- α (Muñoz *et al.*, 2005). Se ha asociado la suplementación de cobre con el incremento de adhesión mononuclear al endotelio de la carótida y por tanto, con una reducción en las lesiones en la placa íntima, lo que puede ser muy relevante para inhibir la progresión de la aterogénesis (Gómez *et al.*, 2007).

3.7. Fitoquímicos

En relación con los fitoesteroles o esteroides de las plantas pertenecen al grupo de los fitoquímicos y son moléculas estructuralmente parecidas al colesterol, que reducen su absorción y así protegen contra

las enfermedades cardiovasculares. Su implicación en procesos inmunomoduladores es interesante. Así, se ha visto que el β -sitosterol y su glucósido presentan actividad anti-inflamatoria, antipirética y una anti-actividad de los factores del complemento (Gupta *et al.*, 2010; Loizou *et al.*, 2010).

3.8. Polifenoles

Hay tres grandes grupos de polifenoles:

1. Flavonoides, que a su vez se dividen en seis subgrupos importantes que se citan a continuación:

- Flavonoles, quercetina (frutas, verduras, cereales).
- Flavanoles, catequinas (té).
- Flavonas, luteolina (hierbas, apio, pimiento verde).
- Flavononas, naringinina (frutas cítricas).
- Isoflavonas, genisteína (soja).
- Proantocianidimas (bayas, uvas, canela).

2. Estilbenos, resveratrol (uvas, vino tinto) y

3. Taninos, ácido gálico (té).

Tradicionalmente se les ha asignado un efecto antioxidante, por su potencial papel atrapando especies de oxígeno reactivo y su influencia en el estado redox intracelular. Sin embargo, presentan una capacidad antioxidante que no se puede justificar para todas las acciones *in vivo* y además, en algunos tejidos como en el cerebro, los niveles son muy bajos.

Los flavonoides promueven una reducción de la síntesis de prostanoïdes, mejoran el control endotelial del tono vascular e inhiben las vías de inflamación y carcinogénesis.

En relación con la enfermedad cardiovascular se ha visto que el extracto de semillas de uva actúa potenciando las funciones vasculares y endoteliales (Clifton, 2004) y el polvo de cacao disminuye la expresión de las moléculas de adhesión en monocitos (P-selectina y ICAM-1) (Monagas *et al.*, 2009).

Los polifenoles son capaces de inhibir la producción de citoquinas Th2 a partir de las células CD4+ con una reducción de la inflamación alérgica en ratones (Iwamura *et al.*, 2010). La intervención en humanos con suplementos de isoflavonas de soja disminuye la síntesis de LTC-4 en eosinófilos y la inflamación de las vías respiratorias (Kalhan *et al.*, 2008).

Se ha observado en estudios *in vitro* en modelos animales que los polifenoles del té verde inhiben las actividades enzimáticas y las vías de transducción involucradas en la inflamación y la destrucción de las articulaciones (Singh *et al.*, 2010).

3.9. Nucleótidos

Los nucleótidos son moléculas que regulan algunos procesos del metabolismo lipídico y de lipoproteínas, intervienen en el desarrollo del sistema inmunitario y desempeñan funciones fundamentales en el crecimiento y desarrollo de algunos tejidos con una tasa elevada de recambio tales como el intestino y el propio sistema inmunitario (Gil *et al.*, 2007). El aporte de nucleótidos a la dieta es fundamental para un óptimo funcionamiento de las células y sus mecanismos de proliferación. Su deficiencia, ya sea debida al ayuno o bien, a una reducción dietética específica, se ha asociado a un deterioro de la inmunidad en modelos experimentales (Hawkes *et al.*, 2006).

4. CONCLUSIONES

Los estudios más recientes relacionados con las interacciones entre la nutrición y el sistema inmunitario han dejado una puerta abierta

en el campo de la intervención nutricional con aplicaciones interesantes en la prevención primaria y secundaria contra las infecciones para grupos de población de alto riesgo. Tanto las deficiencias como los excesos nutricionales son comunes en pacientes hospitalizados, siendo estos individuos más susceptibles de desarrollar infecciones oportunistas que entrañen un serio peligro para la vida.

Tanto los componentes integrantes de la inmunidad innata como de la inmunidad adquirida, incluyendo la producción de marcadores inflamatorios, pueden verse afectados por ciertos componentes inmunomoduladores de la dieta. Por lo tanto, la Inmunonutrición es una materia transversal que abarca no solo el efecto de nutrientes, compuestos bioactivos y por ende, alimentos sobre el sistema inmunitario, sino también los riesgos de infección, inflamación, e injuria o daño celular, que pueden tener lugar como consecuencia de la instauración de distintas patologías relacionadas con la nutrición y el sistema inmunitario, así como debido a los hábitos de estilo de vida que tengan los distintos grupos de población a evaluar.

Tanto la industria como los clínicos y sobre todo la población en general, pueden aprovecharse del conocimiento de la Inmunonutrición.

El estudio de esta materia puede establecer diagnósticos y tratamientos con el subsecuente seguimiento de las distintas patologías y siempre teniendo en cuenta determinados factores que son clave para determinar la situación nutricional a través de los parámetros inmunológicos, que se citan a continuación: edad, sexo, genética, ingesta diaria, hábitos alimentarios, tipo de alimentos con riesgo de desarrollar intolerancias y alergias alimentarias, agentes ambientales relacionados con la susceptibilidad atópica (polución, tabaco, ácaros, peluches), lactancia materna, tipo e intensidad de actividad física y deporte, estrés). Además, el desarrollo de la Inmunonutrición es de gran interés para delimitar propiedades inmunomoduladoras de alimentos convencionales, y en particular, de los llamados alimentos funcionales, que será el único modo de conseguir evidencia científica, sobre todo en relación con los «claims» o alegaciones asignados a cada producto a través de la publicidad comercial.

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos que pasaron por el grupo de Inmunonutrición, pero muy especialmente a mi actual grupo de investigación, compuesto por Esther Nova, Sonia Gómez-Martínez, Ligia Esperanza Díaz, Jorge Mujico, Belén Zapatera, Ana Veses, Aurora Hernández, Alina Gheorghe y Noemí Redondo, así como a Julia Wärnberg, Fátima Pérez de Heredia, David Martínez y Tamara Pozo, quienes a pesar de no estar ya en el grupo, siguen colaborando con nosotros, quisiera agradecer su inestimable ayuda, entusiasmo y devoción por la investigación. Sin ellos, hace mucho tiempo habría dejado esta actividad que aunque me satisface plenamente, en parte porque la investigación no tiene fin, no deja de ser una carga muy pesada tratar de seguir en la brecha en unas condiciones precarias, complicadas y sin ayuda de ningún tipo.

Por último, no puedo dejar de dedicar este artículo a un miembro muy especial del grupo, Javi Romeo, que desgraciadamente nos dejó en 2011 y al que todos nosotros le echamos de menos en infinidad de ocasiones. Gracias por habernos apoyado y por habernos enseñado a ser más felices.

BIBLIOGRAFÍA

- BAEKE, F.; KORF, H.; OVERBERGH, L.; VAN ETTEN, E.; VERSTUYF, A.; GYSEMANS, C., MATHIEU, C.: «Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system». *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 221-7.
- BAUER, M.E.; JECKEL, C.M., LUZ, C.: «The role of stress factors during aging of the immune system». *Ann NY Acad Sci* 2009; 1153: 139-52.
- BESSLER, H.; WYSHELESKY, G.; OSOVSKY, M.; PROBER, V., SIROTA, L.: «A comparison of the effect of vitamin A on cytokine secretion by mononuclear cells of preterm newborns and adults». *Neonatology* 2007; 91 (3): 196-202.

- BOUWENS, M.; VAN DE REST, O.; DELLSCHAFT, N.; BROMHAAR, M.G.; DE GROOT, L.C.; GELEIJNSE, J.M.; MÜLLER, M.; AFMAN, L.A.M.; BOUWENS, O.; VAN DE REST, N.; DELLSCHAFT, M.G.; BROMHAAR, L.C.; DE GROOT, J.M.; GELEIJNSE, J.M., MULLER and L.A. AFMAN: «Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells». *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 415-24.
- CALDER, P.C.; YAQOOB, P.; THIES, F.; WALLACE, F.A. and MILLES, E.: «Fatty acids and lymphocyte function», *Br. J Nutr* 2002; 87 (Suppl. 1): S31-S42.
- CALDER, P.C.: «Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale». *Biochimie* 2009; 91 (6): 791-5.
- CASTLE, S.C.: «Clinical relevance of age-related immune dysfunction». *Clin Infec Dis* 2000; 31: 578-85.
- CHANDRA, R.K.: «Impact of nutritional status and nutrient supplements on immune responses and incidence of infection in older individuals». *Ageing Res Rev* 2004; Jan; 3 (1): 91-104.
- CHANDRA, R.K.: «Nutrition and the immune system from birth to old age». *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56: S73-6.
- CHANG, H.H.; CHEN, C.S., LIN, J.Y.: «High dose vitamin C supplementation increases the Th1/Th2 cytokine secretion ratio, but decreases eosinophilic infiltration in bronchoalveolar lavage fluid of ovalbumin-sensitized and challenged mice». *J Agric Food Chem* 2009; 11; 57 (21): 10471-6.
- CLEMONS, T.E.; KURINIJ, N., SPERDUTO, R.D.: «AREDS Research Group: Association of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 13». *Arch Ophthalmol*, 2004; 122: 716.
- CLIFTON, P.M.: «Effect of Grape Seed Extract and Quercetin on Cardiovascular and Endothelial Parameters in High-Risk Subjects». *J Biomed Biotechnol* 2004; 2004 (5): 272-78.

- DERUELLE, F., BARON, B.: «Vitamin C. Is supplementation necessary for optimal health?» *J Altern Complement Med* 2008; 14 (10): 1291-8.
- DESBONNET, L.; GARRETT, L.; CLARKE, G.; BIENENSTOCK, J., DINAN, T.G.: «The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat». *J Psychiatr Res.* 2008; 43 (2): 164-74.
- DOS SANTOS, R.G.; VIANA, M.L.; GENEROSO, S.V.; ARANTES, R.E.; DAVISSON CORREIA, M.I., CARDOSO, V.N.: «Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity in an experimental mouse model». *J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34 (4): 408-13.
- DOUGLAS, R.M.; HEMILÄ, H.; CHALKER, E., TREACY, B.: «Vitamin C for preventing and treating the common cold». *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18 (3): CD000980.
- DRAKESMITH, H., PRENTICE, A.: «Viral infection and iron metabolism». *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 541-52.
- DROUILLET, P.; FORHAN, A.; DE LAUZON-GUILLAIN, B.; THIÉBAUGEORGES, O.; GOUA, V.; MAGNIN, G.; SCHWEITZER, M.; KAMINSKI, M.; DUCIMETIÈRE, P., CHARLES, M.A.: «Maternal fatty acid intake and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The EDEN mother-child cohort (study of pre-and early postnatal determinants of the child's development and health)». *Br J Nutr* 2009; 101: 583-91.
- FOX, A.P., LEUNG, N.: «Existential well-being in younger and older people with anorexia nervosa a preliminary investigation». *Eur Eat Disord Rev* 2009; 17 (1): 24-30.
- FUNADA, U.; WADA, M.; KAWATA, T.; MORI, K.; TAMAI, H.; KAWANISHI, T.; KUNOU, A.; TANAKA, N.; TADOKORO, T., MAEKAWA, A.: «Changes in CD4+CD8-/CD4-CD8+ ratio and humoral immune functions in vitamin B12-deficient rats». *Int J Vitam Nutr Res.* 2000; 70 (4): 167-71.

- GIBSON, G.R., ROBERFROID, M.B.: «Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics». *J Nutr* 1995; 125 (6): 1401-12.
- GIL, A.; GÓMEZ-LEÓN, C., RUEDA, R.: «Exogenous nucleic acids and nucleotides are efficiently hydrolysed and taken up as nucleosides by intestinal explants from suckling piglets». *Br J Nutr* 2007; 98 (2): 285-91.
- GIMÉNEZ-LLORT, L.; MATÉ, I.; MANASSRA, R.; VIDA, C., DE LA FUENTE, M.: «Peripheral immune system and neuroimmune communication impairment in a mouse model of Alzheimer's disease». *Ann N Y Acad Sci* 2012;1262:74-84. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06639.x.
- GLEESON, M.; NIEMAN, D.C., PEDERSEN, B.K.: «Exercise, nutrition and immune function», *J Sport Sci* 2004; 22 (1): 115-25.
- GÓMEZ, S.; DÍAZ, L.E.; ROMEO, J.; WARNBERG, J.; NOVA, E., MARCOS, A.: «Alimentos funcionales en patología con base inmunológica». En: *Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación* (Barberá, J.M. y Marcos, A., eds.). Dirección General de Salud Pública y Alimentación, 2007: 212-21.
- GUARNER, F.; PERDIGON, G.; CORTHIER, G.; SALMINEN, S.; KOLETZKO, B., MORELLI, L.: «Should yoghurt cultures be considered probiotic?» *Brit J Nutr* 2005; 93: 783-6.
- GUPTA, P.; BALWANI, S.; KUMAR, S.; AGGARWAL, N.; ROSSI, M.; PAUMIER, S.; CARUSO, F.; BOVICELLI, P.; SASO, L.; DEPASS, A.L.; PRASAD, A.K.; PARMAR, V.S., GHOSH, B.: «Beta-sitosterol among other secondary metabolites of *Piper galeatum* shows inhibition of TNFalpha-induced cell adhesion molecule expression on human endothelial cells». *Biochimie* 2010; 92 (9): 1213-21.
- HAN, S.N., MEYDANI, S.N.: «Impact of vitamin E on immune function and its clinical implications». *Expert Rev Clin Immunol* 2006; 2 (4): 561-7.

- HAWKES, J.S.; GIBSON, R.A.; ROBERTON, D., MAKRIDES, M.: «Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial». *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (2): 254-64.
- HOFFMANN, P.R., BERRY, M.J.: «The influence of selenium on immune responses». *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (11): 1273-80.
- INUBUSHI, T.; OKADA, M.; MATSUI, A.; HANBA, J.; MURATA, E., KATUNUMA, N.: «Effect of dietary vitamin B6 contents on antibody production». *Biofactors* 2000; 11 (1-2): 93-6.
- IWAMURA, C.; SHINODA, K.; YOSHIMURA, M.; WATANABE, Y.; OBATA, A., NAKAYAMA, T.: «Naringenin chalcone suppresses allergic asthma by inhibiting the type-2 function of CD4 T cells». *Allergol Int.* 2010 Mar; 59 (1): 67-73.
- KALHAN, R.; SMITH, L.J.; NLEND, M.C.; NAIR, A.; HIXON, J.L., SPORN, P.H.: «A mechanism of benefit of soy genistein in asthma: inhibition of eosinophil p38-dependent leukotriene synthesis». *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (1): 103-12.
- KUBALA, L.; SCHMELZER, K.R.; KLINKE, A.; KOLAROVA, H.; BALDUS, S.; HAMMOCK, B.D., EISERICH, J.P.: «Modulation of arachidonic and linoleic acid metabolites in myeloperoxidase-deficient mice during acute inflammation». *Free Radic Biol Med* 2010; 48 (10): 1311-20. doi.
- LABAYEN, I.; RUIZ, J.R.; HUYBRECHTS, I.; ORTEGA, F.B.; RODRÍGUEZ, G.; DEHENAUW, S.; BREIDENASSE, C.; JIMÉNEZ-PAVÓN, J.; VYNCKE, K.E.; CENSI, L.; MOLNAR, D.; WIDHALM, K.; KAFATOS, A.; PLADA, M.; DÍAZ, L.E.; MARCOS, A.; MORENO, L.A., GOTTRAND, F.: «Sexual dimorphism in the early life programming of serum leptin levels in European adolescents; The HELENA study». *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: E1330-E4.
- LOGAN, A.C., KATZMAN, M.: «Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy». *Medical Hypotheses* 2005; 64 (3): 533-8.

- LOIZOU, S.; LEKAKIS, I.; CHROUSOS, G.P., MOUTSATSOU, P.: «Beta-sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells». *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54 (4): 551-8.
- LÓPEZ-VARELA, S.; GONZÁLEZ-GROSS, M., MARCOS, A.: «Functional foods and the immune system: a review». *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Supl 3): S29-S33.
- LUSSANA, F.; PAINTER, R.C.; OCKE, M.C.; BULLER, H.R.; BOSSUYT, P.M., ROSEBOOM, T.J.: «Prenatal exposure to the Dutch Famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile». *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1648-52.
- MAGGINI, S.; WENZLAFF, S., HORNIG, D.: «Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health». *J Int Med Res* 2010; 38 (2): 386-414.
- MARCOS, A.: «Eating disorders: a situation of malnutrition with peculiar changes in the immune system», *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: S61-S4.
- MARCOS, A.; NOVA, E., MONTERO, A.: «Changes in the immune system are conditioned by nutrition». *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Supl. 1): S66-9.
- MARCOS, A.; VARELA, P.; TORO, O.; NOVA, E.; LÓPEZ-VIDRIERO, I., MORANDÉ, G.: «Evaluation of nutritional status by immunological assessment in bulimia nervosa. Influence of BMI and vomiting episodes». *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (Suppl): S491-7.
- MARCOS, A.; WÄRNBERG, J.; NOVA, E.; GÓMEZ, S.; ÁLVAREZ, A.; ÁLVAREZ, R.; MATEOS, J.A., COBO, J.M.: «The effect of milk fermented by yogurt cultures plus lactobacillus casei DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress». *Eur J Nutr* 2004; 43 (6): 381-9.
- MARCOS, A.: «Actualización en nutrición, inmunidad e infección». *Nutr Hosp* 2004; 19: 43-53.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; PUERTOLLANO, M.A.; WÄRNBERG, J.; CALABRO, M.A.; WELK, G.J.; SJÖSTRÖM, M.; VEIGA, O.L.,

- MARCOS, A.: «Comparison of the commonly used Bouchard diary and ActiGraph accelerometer to assess energy expenditure in Spanish adolescents». *Nutr Hosp* 2009a; 24 (6): 701-10.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; WELK, G.J.; CALLE, M.E.; MARCOS, A., VEIGA, O., and the AFINOS Study Group: «Preliminary evidence of physical activity levels measured by accelerometer in Spanish adolescents. The AFINOS Study». *Nutr Hosp* 2009b; 24 (2): 212-8.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; PUERTOLLANO, M.A.; NOVA, E.; WÄRNBERG, J.; VEIGA, O.L.; MARTÍ, A.; CAMPOY, C.; GARAGORRI, J.M.; AZCONA, C.; VAQUERO, M.P.; REDONDO-FIGUERO, C.; DELGADO, M.; MARTÍNEZ, J.A.; GARCÍA-FUENTES, M.; MORENO, L.A., MARCOS, A.: «Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study». *BMC Public Health*. 2009c; 9: 414.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; EISENMANN, J.C.; MOYA, J.M.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A., VEIGA, O.L., AFINOS Study Group: «The role of physical activity and fitness on the metabolic syndrome in adolescents: effect of different scores. The AFINOS Study». *J Physiol Biochem* 2009; 65 (3): 277-90.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; EISENMANN, J.C.; WÄRNBERG, J.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; VESES, A.; VEIGA, O.L., MARCOS, A.: «Associations of physical activity, fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents. The AFINOS study». *Int J Obes (Lond)* 2010; 34 (10): 1501-7.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; EISENMANN, J.C.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; VESES, A.; ROMEO, J.; VEIGA, O.L., MARCOS, A.: «Associations of physical activity and fitness with adipocytokines in adolescents. The AFINOS Study». *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (3): 252-9.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; EISENMANN, J.C.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; VESES, A.; MARCOS, A., VEIGA, O.L.: «Sedentary behavior, adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents. The AFINOS Study». *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (3): 277-85.

- MIZOTA, T.; FUJITA-KAMBARA, C.; MATSUYA, N.; HAMASAKI, S.; FUKUDOME, T.; GOTO, H.; NAKANE, S.; KONDO, T., MATSUO, H.: «Effect of dietary fatty acid composition on Th1/Th2 polarization in lymphocytes». *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (4): 390-6.
- MONAGAS, M.; KHAN, N.; ANDRÉS-LACUEVA, C.; CASAS, R.; URPÍ-SARDÀ, M.; LLORACH, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M., ESTRUCH, R.: «Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease». *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (5): 1144-50. Epub 2009 Sep 23.
- MORA, J.R.; IWATA, M., VON ANDRIAN, U.H.: «Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage». *Nat Rev Immunol* 2008 Sep; 8 (9): 685-98.
- MUÑOZ, C.; LÓPEZ, M.; OLIVARES, M.; PIZARRO, F.; ARREDONDO, M., ARAYA, M.: «Differential response of interleukin-2 production to chronic copper supplementation in healthy humans». *Eur Cytokine Netw* 2005; 16 (4): 261-5.
- NIEVES, C. JR., LANGKAMP-HENKEN, B.: «Arginine and immunity: a unique perspective». *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (10): 471-82.
- NOVA, E., MARCOS, A.: «Immunocompetence to assess nutritional status in eating disorders». *Exp Rev Clin Immunol* 2006; 2 (3): 433-44.
- NOVA, E.; POZO, T.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S., MARCOS, A.: *Probióticos y sistema nervioso. Probióticos y Salud*. Capítulo 13. Ediciones Díaz-Santos. Madrid. Editores: Alberto Ramos-Cormenzana, Fátima Nader Macías y Mercedes Monteoliva Sánchez. 2012: 275-95. ISBN: 978-84-9969-051-3.
- NOVA, E.; SANMARTÍN, S.; GÓMEZ, S.; MORANDÉ, G., MARCOS, A.: «The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders». *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Supl 3): S34-S7.
- NOVA, E.; TORO, O.; VARELA, P.; LÓPEZ-VIDRIERO, I.; MORANDÉ, G., MARCOS, A.: «Effects of a nutritional intervention with

- yogurt on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients». *Eur J Nutr* 2006; 45 (4): 225-33.
- NOVA, E.; WÄRNBERG, J.; S. GÓMEZ-MARTÍNEZ.; DÍAZ, L.E.; ROMEO, J., MARCOS, A.: «Inmunomoduladores efectos de los probióticos en diferentes etapas de la vida». *Br J Nutr* 2007; 98 (Supl 1): S90-5.
- E. NOVA, J. WÄRNBERG, S. GÓMEZ-MARTÍNEZ, L.E. DÍAZ, J. ROMEO, A. MARCOS: «Efectos inmunomoduladores de los probióticos en las diferentes etapas de la vida», en *Inmunonutrición en la salud y la enfermedad* (A. Marcos, ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid. 2011: 396-406. ISBN: 978-84-9835-402-7.
- OLSEN, S.F.; ØSTERDAL, M.L.; SALVIG, J.D.; MORTENSEN, L.M.; RYTTER, D.; SECHER, N.J., HENRIKSEN, T.B.: «Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial». *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 167-75.
- O'TIERNEY, P.F.; BARKER, D.J.; OSMOND, C.; KAJANTIE, E., ERIKSSON, J.G.: «Duration of breast-feeding and adiposity in adult life». *J Nutr*. 2009; 139 (2): 422S-5S.
- PÉREZ DE HEREDIA, F.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S., MARCOS, A.: «Chronic and degenerative diseases. Obesity, inflammation and the immune system». *Proc. Nutr Soc* 2012; 71: 332-8.
- PRASAD, A.S.: «Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation». *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12 (6): 646-52.
- PUJOL, P.; HUGUET, J.; DROBNIC, F.; BANQUELLS, M.; RUIZ, O.; GALILEA, P.; SEGARRA, N.; AGUILERA, S.; BURNAT, A.; MATEOS, J.A., POSTAIRE, E. (2000): «The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise», *Sports Medicine, Training and Rehabilitation*. 2000; 9: 209-23.
- ROBERFROID, M.; GIBSON, G.R.; HOYLES, L.; MCCARTNEY, A.L.; RASTALL, R.; ROWLAND, I.; WOLVERS, D.; WATZL, B.;

- SZAJEWSKA, H.; STAHL, B.; GUARNER, F.; RESPONDEK, F.; WHELAN, K.; COXAM, V.; DAVICCO, M.J.; LÉOTOING, L.; WITTRANT, Y.; DELZENNE, N.M.; CANI, P.D.; NEYRINCK, A.M., MEHEUST, A.: «Prebiotic effects: metabolic and health benefits». *Br J Nutr* 2010; 104 (Suppl 2): S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
- ROGERO, M.M.; BORELLI, P.; FOCK, R.A.; BORGES, M.C.; VINOLO, M.A.; CURI, R.; NAKAJIMA, K.; CRISMA, A.R.; RAMOS, A.D., TIRAPEGUI, J.: «Effects of glutamine on the nuclear factor-kappaB signaling pathway of murine peritoneal macrophages». *Amino Acids* 2010; 39 (2): 435-41.
- ROMEO, J.; WARNBERG, J.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; DÍAZ, L.E., MARCOS, A.: «Neuroimmunomodulation by nutrition in stress situations». *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15 (3): 165-9.
- ROMEO, J.; WÄRNBERG, J.; POZO, T., MARCOS, A.: «Physical activity, immunity and infection», *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (3): 390-9.
- RUIZ, J.R.; ORTEGA, F.B.; WARNBERG, J., SJÖSTRÖM, M.: «Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study». *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31 (10): 1545-51.
- SAVINO, W.; DARDENNE, M.; VELLOSO, L.A.; DAYSE SILVA-BARBOSA, S.: «The thymus is a common target in malnutrition and infection». *Br J Nutr*. 2007; 98 Suppl 1: S11-6.
- SCHLEITHOFF, S.S.; ZITTERMANN, A.; TENDERICH, G.; BERTHOLD, H.K.; STEHLE, P., and KOERFER, R.: «Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial». *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754-9.
- SCHLUNDT, J.: *Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk

with Live Lactic Acid Bacteria. FAO / WHO. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf. Retrieved 17 December 2012.

SERAFINI, M.: «Dietary vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action». *Int J Dev Neurosci* 2000; 18 (4-5): 401-10.

SHEIKH, A.; SHAMSUZZAMAN, S.; AHMAD, S.M.; NASRIN, D.; NAHAR, S.; ALAM, M.M.; AL TARIQUE, A.; BEGUM, Y.A.; QADRI, S.S.; CHOWDHURY, M.I.; SAHA, A.; LARSON, C.P., QADRI, F.: «Zinc influences innate immune responses in children with enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea». *J Nutr* 2010; 140 (5): 1049-56.

SILBER, T.J.: «Anorexia nervosa among children and adolescents. Advances in Pediatrics». *Mosby, Inc*, 2005 (52): 49-76.

SINGH, R.; AKHTAR, N., HAQQI, T.M.: «Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate: inflammation and arthritis». *Life Sci* 2010; 86 (25-26): 907-18.

STOFKOVA, A.: «Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity». *Endocr Regul* 2009; 43 (4): 157-68.

STRÖHLE, A., HAHN, A.: «Vitamin C and immune function». *Med Monatsschr Pharm*. 2009; 32 (2): 49-54; quiz 55-6. Review. German.

TAM, M.; GÓMEZ, S.; GONZÁLEZ-GROSS, M., MARCOS, A.: «Possible roles of magnesium on the immune system». *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1193-7.

THOMAS, N.E., WILLIAMS, D.R.: «Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people». *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18 (5): 543-56.

VÍCTOR, V.M. and DE LA FUENTE, M.: «N-acetylcysteine improves in vitro the function of macrophages from mice with endotoxin-induced oxidative stress». *Free Rad Res* 2002; 36: 33-45.

- WÄRNBERG, J.; CUNNINGHAM, K.; ROMEO, J., MARCOS, A.: «Physical activity, exercise and low-grade systemic inflammation». *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (3): 400-6.
- WÄRNBERG, J., MARCOS, A.: «Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents». *Curr Opin Lipidol* 2008; 19 (1): 11-5.
- WÄRNBERG, J.; NOVA, E.; MORENO, L.A.; ROMEO, J.; MESANA, M.I.; RUIZ, J.R.; ORTEGA, F.B.; SJÖSTRÖM, M.; BUENO, M.; MARCOS, A., AVENA Study Group: «Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study». *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (3): 505-12.
- WHELAN, K., MYERS, C.E.: «Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials». *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (3), 687-703.
- WOODS, J.A.; DAVIS, J.M., SMITH, J.A. *et al.*: «Exercise and cellular innate immune function». *Med Sci Sports Exerc* 1999; 1 (1): 57-66.
- WU, D., MEYDANI, S.N.: «Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention». *J. Leukoc Biol* 2008; 84: 900-14.
- YAPI, H.F.; AHIBOH, H.; YAYO, E.; EDJEME, A.; ATTOUNGBRE-HAUHOUOT, M.L.; ALLICO, J.D., MONNET, D.: «Immune, inflammatory, and nutritional protein profile in children with iron deficiency in Côte d'Ivoire». *Sante* 2009; 19 (1): 25-8.
- ZAHAVI, I.; YAARI, S.; SALMAN, H.; CRETER, D.; RUDNICKI, C.; BRANDIS, S.; FERRARA, M.; MAROM, R.; KATZ, M.; CANETI, M.; HART, J., GOLDBOURT, U.: «Plasma fibrinogen in Israeli Moslem and Jewish school-children: distribution and relation to other cardiovascular risk factors. The Petah Tikva project». *Isr J Med Sci* 1996; 32 (12): 1207-12.

¿QUO VADIS NEUROCIRUGÍA?

PROF. DR. GREGORIO RODRÍGUEZ BOTO

*Profesor Titular de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid*

27 de febrero de 2012

INTRODUCCIÓN

Definición de Neurocirugía

En el programa docente del año 2003, elaborado por la Comisión Nacional de la Especialidad de Neurocirugía, se define ésta como «aquella disciplina de la Medicina y especialidad de la Cirugía que se ocupa del estudio y tratamiento (esto es, prevención, diagnóstico, evaluación, terapéutica, cuidado intensivo y rehabilitación), de las enfermedades quirúrgicas o potencialmente quirúrgicas del Sistema Nervioso Central, Periférico y Autónomo, incluyendo sus cubiertas, vascularización y anejos como la hipófisis, así como del manejo operatorio y no operatorio del dolor, cualquiera que sea la edad del paciente».

De este modo, la Neurocirugía contempla el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos con trastornos del Sistema Nervioso que comprenden la patología del encéfalo, las meninges, el cráneo y sus aportes vasculares, incluyendo las arterias carótidas y vertebrales, la patología de la hipófisis, la patología de la médula espinal, la columna

vertebral y sus meninges, así como la patología de los nervios periféricos en toda su extensión.

Evolución histórica e individualización conceptual de la Neurocirugía

La Neurocirugía es una especialidad que se inicia como tal a finales del siglo XIX. Sin embargo, antes de esa época hemos de considerar una serie de hechos que podemos calificar como antecedentes históricos de la actividad neuroquirúrgica. Así, la trepanación craneal, considerada como la más antigua operación de la cual existen huellas comprobadas, se remonta a la prehistoria de la humanidad, en concreto al período paleolítico (12.000 años a.C.) aunque puede decirse que su época de máximo esplendor se alcanza en el período neolítico (6.000 a 2.500 años a.C.).

La Neurocirugía está íntimamente ligada a todas las ciencias relacionadas con el Sistema Nervioso: Neuroanatomía, Neurofisiología, Neurohistología, Neuropatología, Neurología, Neurorradiología, Psiquiatría y otras. Pero todas estas disciplinas no deben ser consideradas respecto de nuestra especialidad como límites o fronteras, pues ellas se integran en mayor o menor grado, histórica y conceptualmente, en la misma Neurocirugía.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que si bien los primeros pasos de nuestra especialidad fueron dados por cirujanos generales, sólo surge una auténtica Neurocirugía cuando el conocimiento y estudio del Sistema Nervioso, llámese o no Neurología, se iguala o antepone a la habilidad técnica de aquéllos. Es así, que la Neurología y la Cirugía son las dos especialidades que convergen y se unen en la Neurocirugía. Por consiguiente, no puede considerarse a estas especialidades como límites o fronteras de la nuestra, pues de ellas se sirve y a ellas impulsa. De este modo, es preferible hablar de relaciones de nuestra especialidad con otras especialidades, más que de límites o fronteras que la historia siempre demuestra cambiantes según el desarrollo de los conocimientos científicos. Además, y por razones obvias, es indudable que nuestra especialidad se relaciona con otras especialidades como Traumatología,

Cirugía Maxilofacial, Otorrinolaringología, Cirugía Plástica, Anestesia y Reanimación y otras, cuyos profesionales colaboran con nosotros día a día en el desarrollo de nuestra labor asistencial.

PATOLOGÍAS PROPIAMENTE NEUROQUIRÚRGICAS

Traumatismos craneoencefálicos

Quizás, la patología traumática craneal sea una de las enfermedades más antiguas de la historia de la humanidad, tan clásica como el hombre mismo. Además, puede decirse que es probablemente la patología neuroquirúrgica por antonomasia. Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen uno de los principales problemas médicos en los países industrializados, siendo consecuencia en su inmensa mayoría, de los accidentes de tráfico. Debemos considerar, además, que un elevado número de los pacientes que sobreviven a estos accidentes van a presentar graves secuelas neurológicas que en su mayor parte serán permanentes. De hecho, el TCE grave es la causa más frecuente de morbi-mortalidad en sujetos menores de cuarenta años, en los países industrializados. Su incidencia en nuestro país se estima entre 200 y 400 casos por 100.000 habitantes y año, de los cuales, el 10% son graves. Para su clasificación, manejo terapéutico y fines pronósticos, se ha hecho imprescindible la «Escala de coma de Glasgow». Además, en estos pacientes es crucial la monitorización cerebral para poder tratar adecuadamente la hipertensión intracraneal acompañante.

Tumores craneoencefálicos

La incidencia de los tumores cerebrales oscila entre cinco y diez casos anuales por cada 100.000 habitantes y aproximadamente la mitad de ellos derivan de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, células ependimarias), por lo que se denominan genéricamente como «gliomas». El 50% de los gliomas serán glioblastomas, la neoplasia primaria más frecuente del Sistema Nervioso Central, cuyo pronóstico es infausto. Sin embargo, de forma aislada, la neoplasia cerebral

más frecuente va a ser la metástasis (30% del total). Existen además otras estructuras intracraneales, como las meninges, plexos coroideos, hipófisis, glándula pineal, etc., que pueden ser origen de neoplasias. Especial relevancia tienen los tumores cerebrales en la edad infantil, que generalmente asientan en la fosa posterior. En los niños, los tumores intracraneales son la segunda neoplasia del organismo en frecuencia (20%) tras las leucemias y los tumores sólidos más frecuentes (50%). Desde un punto de vista fisiopatológico, el cuadro clínico de un tumor intracraneal va a estar condicionado fundamentalmente por la existencia de un conflicto de espacio, ya que las estructuras nerviosas en las cuales se desarrollan están contenidas en una estructura rígida, la calota craneal. Este conflicto de espacio se traduce por un cuadro de hipertensión intracraneal, caracterizado por cefalea, vómitos, obnubilación progresiva, edema de papila, diplopia, etc., y se verá matizado clínicamente por factores que van a depender, por una parte, de la biología de cada tipo tumoral (que condicionará la rapidez de instauración del cuadro en función de la mayor o menos malignidad) y por otra, de su localización anatómica dentro del encéfalo (que determinará la aparición de síntomas y signos focales, el posible desarrollo de hidrocefalia por interferencia a la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR, etc.).

Patología vascular cerebral

Las hemorragias intracraneales representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. El hematoma intracerebral espontáneo se define como la extravasación de sangre en el interior del parénquima encefálico. Tiene una incidencia anual de 15 casos por 100.000 habitantes y generalmente se interpreta como «hemorragia hipertensiva», por considerarse que en su mayor parte se relacionan con la hipertensión arterial. El 20% de los accidentes cerebrovasculares agudos son debidos a estas lesiones hemorrágicas. Por otro lado, la rotura de un aneurisma (dilatación anómala de la pared arterial) cerebral en el espacio subaracnoideo da lugar a otra entidad típica, la hemorragia subaracnoidea espontánea. Es esta una entidad que reviste especial gravedad, con una incidencia anual entre 10-12 casos por 100.000 habitantes. Otras causas de hemorragias intracraneales propiamente neuroquirúrgicas son las malformaciones arteriovenosas (comunicaciones anormales entre el

territorio arterial y el venoso, en las que falla el desarrollo del lecho capilar perpetuando así las primitivas comunicaciones arteriovenosas fetales), que al romperse pueden causar hemorragias intracerebrales y/o subaracnoideas.

Patología del LCR y patología malformativa

El término hidrocefalia fue introducido por Hipócrates para describir un estado patológico caracterizado por la presencia de gran cantidad de líquido intracraneal. Actualmente, la hidrocefalia representa un desequilibrio entre la producción y reabsorción del LCR, en la que se produce una dilatación del sistema ventricular. Una clasificación de las hidrocefalias que se utiliza comúnmente es la de «hidrocefalias comunicantes» e «hidrocefalias no comunicantes». Las «comunicantes» serían aquellas en las que hay libre paso desde el sistema ventricular al espacio subaracnoideo y su problema fundamental estriba en la dificultad para reabsorber el LCR (hipo-reabsortivas). Por el contrario, en las «no comunicantes» existe una obstrucción al paso del LCR en cualquier punto del sistema ventricular y por eso, a estas hidrocefalias se les llama también hidrocefalias «obstructivas». Otra forma de clasificar las hidrocefalias es según la presión intracraneal: así tenemos hidrocefalias con aumento de esta presión que se denominan «hipertensivas o hiperpresivas» (típicamente las obstructivas) e hidrocefalias «normotensivas o normopresivas» (las hipo-reabsortivas propias del adulto o mejor dicho, del anciano). Mención aparte merece el término de «hidrocefalia ex-vacuo», que se emplea para designar la dilatación ventricular que aparece en pacientes de edad avanzada, como consecuencia de la atrofia cerebral, y que no puede considerarse como una verdadera hidrocefalia.

La «siringomielia» es un cuadro patológico que consiste en la presencia de cavidades en el interior de la médula espinal, ocupadas por LCR. Clásicamente se ha incluido su estudio dentro de las malformaciones de la región occípito-cervical, aunque tal vez deba ser clasificada con más propiedad entre las alteraciones de la circulación del LCR. En cualquier caso, suele asociarse a malformaciones óseas de esa región. La localización centromedular de las cavidades da origen a un cuadro clínico peculiar, llamado «síndrome siringomiélico», en el que

típicamente se produce una alteración de la sensibilidad termoalgésica y en la que los pacientes, por ejemplo, llegan a producirse verdaderas quemaduras en las manos sin dolor alguno.

El hecho de que el Sistema Nervioso sea una estructura altamente compleja condiciona que, en el curso de su desarrollo, puedan originarse múltiples malformaciones craneoencefálicas, ya sean causadas por factores endógenos (alteraciones genéticas) o bien por factores exógenos (infecciones, alteraciones nutricionales, agentes químicos, radiaciones, etc.). Se estima que en los países desarrollados, las malformaciones craneoencefálicas son responsables del 75% de las muertes que tienen lugar durante el período fetal y del 40% de los fallecimientos durante el primer año de vida.

Respecto a las malformaciones raquímedulares, se suelen agrupar dentro del concepto de «espinas bífidas», debido a que, por lo general, la malformación raquímedular tiene como denominador común un defecto en el arco posterior vertebral. Cuando los cuadros malformativos tienen una expresión a simple vista, por la presencia de una herniación hacia el exterior de las estructuras intrarraquídeas, hablamos de «espinas bífidas abiertas» o «espinas bífidas manifiestas». Por el contrario, existen múltiples malformaciones en las que el defecto en el cierre del canal raquídeo solo puede apreciarse mediante técnicas radiológicas, por lo que se la conoce como «espinas bífidas ocultas».

Neurocirugía funcional

Aunque el término «Neurocirugía funcional» puede resultar equívoco, suele aplicarse a cualquier intervención neuroquirúrgica cuya finalidad principal es modificar diferentes aspectos funcionales del Sistema Nervioso. Es quizás, el ámbito de la Neurocirugía con más proyección de futuro a día de hoy. Generalmente, se enmarcan aquí las intervenciones neuroquirúrgicas sobre el dolor (neuralgia del trigémino, dolor tras cirugía lumbar, dolor por desaferentización, dolor oncológico...), las que tratan trastornos del movimiento o del tono muscular (enfermedad de Parkinson, temblores, distonías,...), las destinadas a las crisis epilépticas («cirugía de la epilepsia») y las que tienen por objeto los cuadros

psiquiátricos («psicocirugía»). Además, podemos incluir en este campo cualquier intervención neuroquirúrgica en la que se monitorizan diversas funciones neurológicas de los pacientes con el fin de preservarlas.

Patología degenerativa espinal

La degeneración artrósica de las vértebras, que recibe el nombre de espondilosis, se combina muchas veces con la lesión degenerativa de los discos intervertebrales y con el final propio de la misma, la herniación discal. La consecuencia directa de que este fenómeno sea connatural al envejecimiento del ser humano y de que éste sea cada vez más longevo, es que la patología degenerativa espinal es sumamente frecuente y de hecho, es la patología que con más frecuencia tratamos los neurocirujanos. Además de su alta incidencia y prevalencia, las implicaciones sociales, laborales y económicas que conlleva, obligan a cualquier médico en su práctica diaria a enfrentarse con ella antes o después. Puede decirse que en sentido estricto, la hernia discal es la protrusión o salida de parte del disco intervertebral fuera de su lugar habitual. Se produce característicamente tanto en la columna lumbar como en la cervical. En sujetos jóvenes, lo habitual es que existan hernias discales sin patología espondilótica acompañante. De esta forma, la hernia discal lumbar constituye la causa más frecuente de lumbociática entre los veinte y sesenta años de edad. En cambio, en los pacientes de mayor edad, casi siempre las alteraciones del disco intervertebral van a asociarse a degeneraciones artrósicas vertebrales, causando un cuadro de compresión medular y/o radicular por estrechez o estenosis del canal cervical o del lumbar. Así, la espondilosis es la causa más frecuente de compresión medular (paraparesia espástica) o radicular, a nivel cervical, por encima de los cincuenta años de edad.

Traumatismos raquimedulares

La incidencia de los traumatismos raquimedulares es proporcional al grado de desarrollo industrial de un país. En España, esta incidencia se estima en cinco nuevos casos por 100.000 habitantes y

año. Las principales causas son los accidentes de tráfico, los laborales, los deportivos y las caídas. Típicamente son lesiones propias de adultos jóvenes, entre veinte y treinta años de edad, con más frecuencia en los varones. La mortalidad global de esta entidad oscila entre el 5 y 20%, dependiendo del nivel lesionado, siendo mayor para los segmentos superiores (los cervicales). En lo que respecta a la morbilidad, es decir, a las complicaciones neurológicas de los traumatismos raquimedulares, se produce en alrededor del 20% de los casos y es más frecuente en las lesiones cérvico-dorsales que en las lumbares.

Tumores raquimedulares

Dentro de los tumores raquimedulares, hemos de distinguir entre los que son propios del Sistema Nervioso (los que se originan en la médula espinal, en sus raíces o en sus cubiertas meníngeas) y los que son propios del raquis o del espacio epidural (por tanto, afectan secundariamente a las estructuras nerviosas). De forma global, los tumores raquimedulares más frecuentes son las metástasis vertebrales. Dentro del primer grupo, es decir, de los propios del Sistema Nervioso, distinguimos tumores intradurales-extramedulares (neurinomas y meningiomas) y tumores intradurales-intramedulares (ependimomas y astrocitomas). Se acepta que se presentan en una proporción aproximada de 1/10 respecto a sus homónimos intracraneales y que son anatomopatológicamente iguales a ellos.

Patología del Sistema Nervioso Periférico y Autónomo

La cirugía del Sistema Nervioso Periférico incluye la patología traumática del plexo braquial y lumbosacro, las neuropatías periféricas por atrapamiento, los traumatismos de los nervios periféricos y la patología tumoral de los mismos. En lo que respecta a la patología del Sistema Nervioso Autónomo, prácticamente está relegada al tratamiento de la hiperhidrosis palmar.

La «Neurocirugía del futuro»

La «Neurocirugía del futuro» puede decirse de alguna forma que ya es presente, como las «suites neuroquirúrgicas» en las que se integra todo el equipamiento tecnológico que actualmente requiere el tratamiento neuroquirúrgico de un paciente, incluida la resonancia magnética intraoperatoria. No obstante, si miramos hacia adelante me atrevo a decir que el abanico de posibilidades tecnológicas futuristas puede llegar a ser prácticamente ilimitado. En este sentido, me refiero expresamente a intervenciones neuroquirúrgicas realizadas por robots que incluso pueden llegar a practicarse a distancia («telerrobótica»).

LA INVESTIGACIÓN EN NEUROCIRUGÍA

Desarrollo de la investigación en Neurocirugía

La labor investigadora de los neurocirujanos ha constituido siempre un pilar fundamental para el progreso de la especialidad. Hoy día, la nueva práctica clínica se apoya no sólo ya en la investigación básica, que es la que nos proporciona el conocimiento fisiopatológico, sino también en la investigación clínico-epidemiológica, por lo que el neurocirujano deberá estar inmerso en un ambiente científicamente motivador, en el que se aplique de manera rutinaria la nueva metodología científica que ha cambiado las bases de la práctica clínica en la última década de manera sustancial. La epidemiología clínica, que alguien definió como «la ciencia de hacer predicciones sobre un paciente individual basadas en grupos de pacientes», se ocupa de la aparición de la enfermedad, su distribución, causas, historia natural, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, permitiendo mejorar la calidad de las decisiones clínicas y generando así un conocimiento científico sobre el proceso global de la práctica clínica. El conocimiento de esta disciplina y la familiarización con el paradigma de la medicina basada en la evidencia, resultan imprescindibles para el desarrollo de la labor investigadora del neurocirujano.

Las diferentes líneas de investigación neuroquirúrgica a desarrollar deben surgir espontáneamente según las aficiones y preferencias de cada neurocirujano. Es misión del responsable jerárquico respectivo

tanto aportar ideas como corregir errores, pero jamás imponer o coartar iniciativas.

Por último pero no menos importante, no hay que olvidar que el resultado de toda investigación, ya sea clínica o experimental, debe ser plasmado en publicaciones y en comunicaciones a congresos. Muchas veces hemos oído que no debemos prodigar las publicaciones y es verdad que una labor investigadora viene definida por unas publicaciones selectas, con estricto rigor científico y no necesariamente numerosas. Pero quienes afirman esto, olvidan a veces nuestra doble misión docente e investigadora. La revisión de un tema concreto de nuestra especialidad, la simple aportación de un caso clínico peculiar o el mero planteamiento de una hipótesis, pueden justificar una publicación que aunque tal vez tenga escaso valor en cuanto al aspecto investigador, responde y completa plenamente tanto al ámbito asistencial neuroquirúrgico como al docente.

Objetivos y campos de la investigación neuroquirúrgica

El objetivo de la investigación en Neurocirugía estriba en la adquisición de conocimiento nuevo sobre el Sistema Nervioso así como en el desarrollo de tecnologías que permitan no sólo mejorar el diagnóstico y tratamiento de los enfermos con trastornos propios del ámbito neuroquirúrgico, sino también el de otras enfermedades ajenas a su campo de acción directo. El neurocirujano ha jugado en el pasado y deberá seguir jugando un papel relevante en el diseño de nuevos métodos terapéuticos, interviniendo desde la conceptualización del nuevo abordaje terapéutico hasta el desarrollo de la tecnología para llevarlo a cabo.

Uno de los ámbitos de investigación neuroquirúrgica consiste en llevar al campo de la investigación básica (el laboratorio), los problemas aprendidos o surgidos en el escenario clínico o en el quirófano. El conocimiento de la anatomofisiología del sistema trigeminal, derivado del estudio de los problemas planteados por el tratamiento de la neuralgia del V par craneal, es un ejemplo de investigación básica originada en un problema clínico.

Otro nivel de investigación es el trabajo de laboratorio simulando un trastorno clínico, que permite confirmar o refutar una hipótesis clínica. En este sentido, el estudio experimental del vasoespasmo cerebral que sigue a la hemorragia subaracnoidea es un ejemplo paradigmático.

Otro campo de investigación viene representado por trabajos de investigación clínica planeados para dilucidar las bases fisiopatológicas o bioquímicas de trastornos neurológicos específicos, como por ejemplo, el ictus oclusivo. Las modernas tecnologías de imagen como la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional-espectroscopia o la monitorización bioquímica como la microdiálisis, permiten realizar en el escenario clínico estudios de flujo y metabolismo cerebral que eran inimaginables hasta hace tan sólo una década.

Otra esfera de investigación neuroquirúrgica consiste en la creación de bancos o bases de datos de pacientes con diversas patologías intracraneales (traumática, vascular, tumoral, extrapiramidal, etc.), la realización de estudios tipo meta-análisis, la elaboración de guías o recomendaciones de práctica clínica y la realización de ensayos clínicos que examinen la eficacia y seguridad de nuevos agentes farmacológicos para la prevención del daño cerebral secundario-terciario o menos comúnmente, de nuevos procedimientos quirúrgicos. Entre los diferentes estudios que pueden desarrollarse, basados en grupos de individuos, se incluyen los propiamente experimentales (ensayos en los que el investigador manipula el factor de intervención y aleatoriza la distribución de los sujetos en los grupos experimental y control), los cuasi-experimentales, en los que existe manipulación de la intervención pero no se realiza distribución aleatoria de los sujetos y los estudios observacionales de diferentes tipos, bien descriptivos (transversales, ecológicos, series de casos), bien analíticos (estudios de cohorte, estudios de casos y controles). Desgraciadamente y debido a múltiples causas, la mayoría de los neurocirujanos sólo van a poder llevar a cabo estudios observacionales. No obstante, esta actividad investigadora puede ser suficiente si no es posible realizar otro tipo de investigación clínica o básica.

Finalmente, otro ámbito de investigación estriba en expandir las bases tecnológicas de la Neurocirugía. Ejemplos de creación tecnológica por parte de los neurocirujanos en épocas recientes son los clips

aneurismáticos, los sistemas de derivación del líquido cefalorraquídeo, el microscopio quirúrgico, las guías de estereotaxia y la radioterapia estereotáxica. Estas innovaciones tecnológicas han permitido, entre otras cosas, disminuir la morbi-mortalidad ligada a muchos trastornos neuroquirúrgicos. El neurocirujano debe, en cualquier caso, ser requerido para evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos desarrollos tecnológicos introducidos en su especialidad y para ello, debe tener la formación adecuada al respecto.

El laboratorio de Neurocirugía experimental

En Neurocirugía, como en cualquier otra rama de la Medicina, la investigación es absolutamente necesaria si queremos hacer avanzar nuestra disciplina. Por ello, además de fomentar la investigación clínica derivada de nuestra función asistencial, es muy conveniente la creación de un laboratorio de Neurocirugía experimental, donde se desarrollen diversas líneas de investigación. En el laboratorio experimental, los neurocirujanos deberán buscar nuevos modelos experimentales aplicables a la clínica, ensayar nuevas técnicas quirúrgicas o simplemente adiestrarse en los procedimientos microquirúrgicos. Ha de respetarse a quienes opinan que el clínico debe dedicarse a la labor asistencial y que la investigación debe quedar a cargo de los cultivadores de las disciplinas básicas, pero a mi parecer, lo ideal sería combinar ambas cosas en la medida de lo posible. Creo que en Medicina, la auténtica investigación nace como necesidad de solucionar los múltiples problemas que se nos plantean a la cabecera de nuestros enfermos. Es más, el médico dedicado a las disciplinas básicas debería estar integrado o en estrecha comunicación con los departamentos clínicos, pues sólo de ellos obtendrá planteamientos cuya resolución han de colmar sus expectativas como médico y no sólo como científico o biólogo. Lo contrario no es menos cierto y ambos aspectos se enmarcan dentro de lo denominado actualmente como Medicina traslacional.

BIBLIOGRAFÍA

BOTO, G. R.: Memoria de Proyecto Docente e Investigador. Universidad Complutense de Madrid, 2007.

IZQUIERDO ROJO, J. M.; MARTÍN LÁEZ, R., PINTO RAFAEL, J. I.: Neurocirugía básica para residentes. Sociedad Española de Neurocirugía, 2007.

LAÍN ENTRALGO, P.: Historia Universal de la Medicina. Editorial Salvat. Barcelona, 1975.

OBRADOR ALCALDE, S.: «Comienzo y evolución de la moderna Neurocirugía», en Tumores intracraneales. Editorial Paz Montalvo, 1955.

VAQUERO, J.: Patología quirúrgica del sistema nervioso. Editorial Universitaria Ramón Areces. Madrid, 2006.

LA ACRILAMIDA COMO UN NUEVO CONTAMINANTE QUÍMICO EN EL PROCESO DE ALIMENTOS

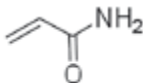
DR. FRANCISCO JOSÉ MORALES NAVAS

Investigador Científico del CSIC, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC, Madrid

12 de marzo de 2012

Desde el punto de vista estrictamente químico-físico, la acrilamida ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$) es un sólido cristalino de masa 71.08 g/mol, y no presenta ni olor ni sabor característico. La acrilamida es altamente soluble en agua y etanol. Por otra parte, la acrilamida es un monómero bifuncional que presenta un doble enlace muy reactivo y un grupo amida. En la Tabla 1 se resumen algunas de sus propiedades.

TABLA 1. *Propiedades físico-químicas de la acrilamida*

Estructura 	<i>Nombre</i> Acrilamida; 2-propenamida <i>Fórmula</i> $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}/\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ <i>CAS N.º</i> [79-06-1] <i>Peso molecular</i> 71,08 g/mol <i>Punto de fusión</i> 84,5° C <i>Punto de ebullición</i> 136° C a 25 mm Hg <i>Solubilidad</i> Soluble en agua, metanol, etanol <i>Solubilidad (Agua)</i> 215,5 g/100 mL (30° C)	Insoluble en hexano, cloroformo
--	---	--

Sin embargo, la acrilamida es una vieja conocida de la industria química ya que viene utilizando en una amplísima gama de actividades desde la década de los cincuenta desde que se evidenció su síntesis desde la hidratación del acrilonitrilo. La acrilamida también es conocida como la amida del ácido acrílico, o 2-propenamida, siendo el principal uso como intermediario en la producción de poliacrilamidas. Los monómeros de acrilamida reaccionan rápidamente en reacciones de polimerización vía radicalaria, cuyos productos, las poliacrilamidas, son la base de la mayoría de sus aplicaciones industriales. La acrilamida mejora las propiedades de solubilidad, adhesión y entre-cruzamiento de diversos polímeros. El uso más extendido es en el tratamiento de aguas residuales y la industria del papel, pero también tiene aplicaciones en sectores tan diversos como la fabricación de pinturas, lentes de contacto, industria de la construcción, cosméticos, en laboratorios de investigación para la generación de geles de poliacrilamida, entre otros muchos otros. Además de sus aplicaciones industriales, está también presente en el humo del tabaco en concentraciones aproximadas de 1 a 2 μg acrilamida por cigarrillo (Norris, 1967; Smith y Oehme, 1991).

Las vías más probables de exposición de acrilamida a la población eran la absorción a través de la piel, por ejemplo en la aplicación de cosméticos (podría contener hasta un 2% de la formulación), o por inhalación durante los procesos tecnológicos de producción de poliacrilamida o en el humo del tabaco. Aunque también se considera que una parte residual de acrilamida monomérica podría quedar en el producto final debido a una incompleta polimerización, que podría ser inferior al 0,1%. Es por ello que están regulados los límites máximos de migración de los envases de los alimentos hacia el alimento, siendo 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Es importante precisar que el polímero de acrilamida no es dañina para el ser humano, únicamente el monómero de acrilamida presenta características de toxicidad relevantes como se describirá más adelante.

Ha sido ampliamente descrito que el monómero de acrilamida presenta diversos efectos perniciosos para la salud. Los vapores de acrilamida son irritantes para los ojos y la piel, así como el compuesto causa parálisis por interferencia en el sistema cerebroespinal. Es por ello que se ha fijado un límite de exposición ocupacional de 0,3 mg/m^3 . Aunque, también se considera el agua de consumo como una vía potencial de exposición ya

que se han empleado poliacrilamidas en el proceso de purificación. Con el objeto de controlar un posible riesgo a la población, se ha regulado en la Unión Europea el límite máximo de 0,1 µg acrilamida por litro de agua (Johnson *et al.*, 1986; Abramsson-Zetterberg, 2003; EC, 1998; EC, 2011, EC, 1992; Shipp *et al.*, 2006).

La denominada crisis de la acrilamida tiene una historia muy reciente, comenzando con el incidente en la construcción de un túnel en la región sueca de Hallandsås en 1997. Se utilizó un sellante para evitar las filtraciones del lago por el cual discurría el túnel, y hubo un vertido masivo antes de la polimerización de uno de los componentes que contenía acrilamida. El efecto en el exterior fue inmediato, muerte de la fauna piscícola y episodios de parálisis nerviosa en el ganado que bebía directamente de sus aguas. Los niveles de acrilamida en el lago superaban con creces los límites máximos de aceptabilidad para el consumo. De inmediato, el gobierno sueco paralizó las obras en curso y se realizó un estudio en profundidad sobre el riesgo para los trabajadores expuestos y los habitantes (Friedman, 2003).

En la posterior investigación del accidente se descubrió un aumento significativo en los niveles de los aductos de acrilamida-hemoglobina en los trabajadores (Hagmar *et al.*, 2001), así como en el ganado y en los peces expuestos. Tras nuevas investigaciones, se descubrieron cantidades inesperadas de aductos en personas que vivían fuera de la zona contaminada (Tareke *et al.*, 2002). El sorprendente hallazgo de que las concentraciones de aductos de hemoglobina-acrilamida en animales y ganados expuestos a la fuga fueron inferiores a las de las personas no relacionadas con el accidente, hizo que se considerara la posibilidad que la exposición en los seres humanos procediera de otras fuentes: los alimentos cocinados. Para comprobar esta nueva hipótesis se llevaron a cabo una serie de ensayos con animales de experimentación alimentados durante semanas con alimentos fritos, lo que permitió observar que aquéllos que consumieron una dieta rica en fritos presentaban mayores niveles de aductos (Tareke *et al.*, 2000).

No fue hasta abril de 2002, cuando la Administración Nacional de Alimentos de Suecia anunció concentraciones de acrilamida en una amplia variedad de alimentos fritos y horneados (SNFA, 2002). Este

anuncio fue avalado rápidamente por otras publicaciones, informando de concentraciones hasta del orden de partes por millón en alimentos ricos en hidratos de carbono tratados a altas temperaturas. En este punto comenzaron los esfuerzos internacionales para comprender y, finalmente, reducir, el riesgo de acrilamida en los alimentos.

El descubrimiento de la formación natural de acrilamida en los alimentos provocó un debate público debido, por un lado, a la relativa falta de datos toxicológicos para los seres humanos y al conocimiento de la genotoxicidad de la acrilamida en células y animales, por otro. Es conocido que la acrilamida es un compuesto electrofílico muy reactivo debido a su estructura α , β -insaturada que puede reaccionar con nucleófilos como aminas, carboxilatos y tioles que se pueden encontrar en la mayoría de las moléculas biológicas como el ADN (Gold *et al.*, 2000; Segal *et al.*, 1989).

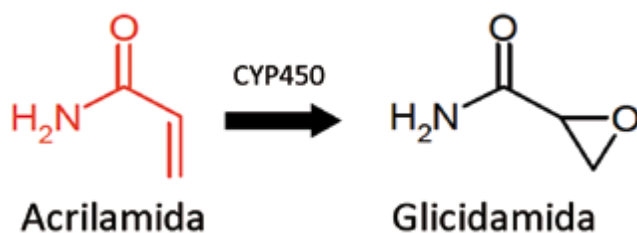


FIGURA 1. La biotransformación de acrilamida en glicidamida es mediada por la enzima citocromo P450.

Una vez absorbida, la acrilamida se convierte rápidamente en su epóxido genotóxico, la glicidamida ($C_3H_5NO_2$; CAS 5694-00-8). La glicidamida es también denominada amida del ácido glicídico, o 2,3-epoxypropionamida. Según se resume en la Figura 1, la epoxidación tiene lugar, principalmente, en el hígado mediante la participación de la citocromo P450 2E1 monooxigenasa (CYP2E1) a través de la oxigenación del doble enlace (Friedman, 2005). Posteriormente, la glicidamida y la acrilamida pueden formar conjugados con el glutatión (GSH) a través de la enzima glutatión-S-transferasa (GST) (Paulsson *et al.*, 2005). Paralelamente, la glicidamida también puede ser hidrolizada a través de la hidrolasa epóxido (EH) a 2,3-dihidropropionamida o

gliceramida (Sumner *et al.*, 1999). Los conjugados de la acrilamida y la glicidamida con el glutatión se convierten en conjugados del ácido mercaptúrico (AAMA, AAMA-sulfóxido, GAMA, iso-GAMA) los cuales son excretados posteriormente en la orina.

La participación del CYP2E1 en la conversión de la acrilamida a glicidamida se ha demostrado en humanos, tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*. Ambas son sustancias electrófilas con una fuerte afinidad por sitios nucleofílicos. En este sentido, se ha comprobado la formación de aductos tanto con el grupo α -amino del residuo N-terminal de la valina como con el grupo tiol de la cisteína de la hemoglobina (Törnqvist, 2008), siendo la glicidamida más reactiva hacia las proteínas y el ADN que la propia acrilamida. Sin embargo, la epoxidación de la acrilamida a glicidamida parece ser menos importante en los seres humanos que en los roedores. Los aductos de hemoglobina con acrilamida y glicidamida en sangre así como los metabolitos formados en la orina pueden ser utilizados como biomarcadores de exposición a largo plazo.

La eliminación del tóxico se produce principalmente en la orina como conjugados del ácido mercaptúrico. La mayor parte (40-70%) de la acrilamida marcada que es absorbida en ratas se excreta por la orina como metabolitos (Shipp *et al.*, 2006). La excreción de acrilamida en forma de metabolitos urinarios comienza poco después de la exposición y cerca del 50% es excretado en 24 horas. A diferencia de los aductos de hemoglobina, los metabolitos urinarios del ácido mercaptúrico pueden dar idea de una exposición a corto plazo. Además hay que tener en cuenta que estos metabolitos están altamente influenciados por factores como el estilo de vida y la edad, ya que se ha demostrado que los niños y adolescentes excretan concentraciones significativamente mayores del metabolito glicidamida.

Desde 1994, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, 1994) ha clasificado a la acrilamida como sustancia probablemente carcinogénica para los humanos. Varios estudios realizados en roedores apoyan dicha evidencia, ya que puede causar tumores en diversos órganos como el pulmón, útero, piel, cerebro, etc. Además puede afectar a la reparación del ADN y provocar la síntesis no programada de ADN tanto en las células mamarias humanas como en los tejidos de las ratas (Lafferty *et al.*, 2004).

Como se ha comentado anteriormente, la oxidación de la acrilamida a glicidamida es un requisito previo para estimar su genotoxicidad debido a que esta última presenta una mayor reactividad para formar aductos con el ADN (Rice, 2005; Tareke *et al.*, 2006). Es importante resaltar que aunque la acrilamida y la glicidamida reaccionan directamente con la hemoglobina, sólo la glicidamida lo hace extensamente con el ADN formando el aducto N7-GA-Gua (N7-(2-carbamoyl-2-hidroxiethyl)guanina) y en menor proporción el aducto N3-GA-Ade (N3-(2-carbamoyl-2-hidroxiethyl)adenina). Por todo ello, la glicidamida ha demostrado ser mutagénica y genotóxica *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, en un estudio realizado con bacterias y líneas de células de mamífero se ha demostrado que la acrilamida no es genotóxica *in vitro* ya que no se activó metabólicamente a glicidamida. Por otra parte, la extrapolación de estos resultados a los seres humanos no es tan evidente, entre otros motivos por los elevados niveles de exposición utilizados en los estudios llevados a cabo con animales y células en comparación con la exposición a través de los alimentos, las diferencias en las vías de exposición así como en el metabolismo (Dybing *et al.*, 2005).

Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos no han respondido de forma clara y sin ningún tipo de ambigüedad a la pregunta si la exposición dietética a la acrilamida puede aumentar de manera global el riesgo de cáncer en los seres humanos. Algunos resultados coinciden en señalar que no hay ninguna asociación positiva entre la ingesta total de acrilamida en la dieta y el riesgo de contraer determinados tipos de cáncer (Mucci *et al.*, 2004, 2005), mientras que para otros tipos de cáncer, como el cáncer renal, de esófago, de ovario o de mama, los resultados epidemiológicos son contradictorios (Hogervorst *et al.*, 2007, 2008; Wilson *et al.*, 2006). Hay que considerar que los estudios epidemiológicos suelen tener limitaciones, ya sea en la evaluación de la exposición (generalmente con cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos), las co-exposiciones o la capacidad limitada para detectar pequeños aumentos en la incidencia de tumores. Por tanto, la asociación real entre la exposición a la acrilamida a través de los alimentos y el riesgo de algunos tipos de cáncer podría ser mayor que los riesgos relativos estimados a través de los estudios epidemiológicos.

El Reglamento (CE) N.º 1272/2008 sobre sustancias de riesgos ha clasificado el monómero de acrilamida como carcinógeno de categoría 1B-H350 y mutágeno de categoría 1B-340 en humanos. La acrilamida, como carcinógeno genotóxico, se considera que no tiene umbral límite de exposición para su reacción con el ADN y por lo tanto, efectos adversos. En el área de seguridad alimentaria, tales compuestos son tratados principalmente por el principio «ALARA», lo que significa que los niveles deben ser «tan bajos como sean razonablemente posibles». Sin embargo, este enfoque se basa únicamente en la identificación del peligro y no tiene en cuenta ni el potencial cancerígeno ni la exposición humana.

Otra de las técnicas generalmente empleadas para caracterizar el riesgo para los seres humanos es la extrapolación de la relación dosis-respuesta. Los datos obtenidos con animales deben extrapolarse a dosis muy inferiores a las estudiadas para poder compararlos con los niveles de exposición en humanos. En consecuencia, podría estimarse el número de cánceres adicionales causados por exposición debido a la acrilamida (O'Brien *et al.*, 2006). La estimación del potencial carcinógeno varía según los modelos matemáticos utilizados para la extrapolación. Comúnmente, en los métodos de extrapolación lineal a dosis bajas no se tienen en cuenta los procesos biológicos involucrados en la carcinogénesis, ni la biodisponibilidad, dando lugar posible sobreestimación del riesgo real (Dybing *et al.*, 2003).

Las dosis empleadas de acrilamida en los experimentos con animales son superiores a la exposición dietética para los seres humanos. Por tanto, el grado de conversión de acrilamida a glicidamida, así como mecanismos de reparación de ADN y apoptosis, pueden ser muy diferentes a dosis bajas (FAO/WHO, 2005). Recientemente se ha mostrado la evidencia sobre la carcinogenicidad de la ingesta dietética de acrilamida a partir de estudios epidemiológicos y ensayos realizados con roedores. Los resultados demuestran que algunos tipos de cáncer se encontraron tanto en ratas como en humanos mientras que otros exclusivamente en humanos, indicando que la genotoxicidad no puede ser el único mecanismo por el que la acrilamida causa cáncer, el sistema hormonal podría tener un papel, en el cual los roedores no son buenos modelos.

Otro enfoque diferente de evaluación de riesgos es el recomendado por la EFSA que aplica el parámetro Margen de Exposición (MOE). El valor del MOE indica el nivel de significancia y es de utilidad en el establecimiento de prioridades para la implementación de medidas que protejan la salud pública. Se considera como una aproximación adecuada para la evaluación de riesgos para compuestos genotóxicos y cancerígenos como es el caso de la acrilamida. Cuanto menor sea el valor MOE, mayor potencial de riesgo para la salud tendrá la sustancia objeto de estudio. Teniendo en cuenta que un MOE > 10.000 indicaría una baja preocupación, para el caso de la acrilamida se ha calculado un MOE entre 300 para los consumidores medios (1 µg/kg peso/día) y 75 para los consumidores de riesgo (4 µg/kg peso/día). Es de destacar que el MOE de la acrilamida está muy por debajo del calculado para el caso de otros contaminantes químicos de procesado como son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (25.000 para los consumidores promedio) y la amina heterocíclica PhIP (260.000 para el consumidor promedio). Por tanto, la ingesta diaria de acrilamida puede ser considerada como un riesgo potencial para la salud del consumidor (O'Brien *et al.*, 2006).

El empleo de altas temperaturas, en combinación con otros factores externos al alimento, además de reducir el valor biológico de los mismos, puede dar lugar a la formación de compuestos tóxicos que inciden en la seguridad del mismo. Estas sustancias se denominan contaminantes químicos de procesado. Son compuestos que no estaban presentes en el alimento fresco y cuya génesis está directamente relacionada con el procesamiento o preparación de los alimentos. Los contaminantes químicos de procesado ejercen efectos fisiológicos adversos o toxicológicos en los seres humanos, es decir, son sustancias que crean un riesgo potencial o real para la salud. Entre ellos destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cloropropanoles y sus ésteres, así como los contaminantes químicos derivados de la RM como son las aminas heterocíclicas, el furano, el HMF y la acrilamida. Se puede establecer que la acrilamida está presente en los alimentos cocinados a temperaturas superiores a 120° C, aunque como veremos más adelante, los niveles dependen en gran medida de la composición de la materia prima y del proceso aplicado. Es importante resaltar que la formación de los contaminantes químicos de procesado no es un fenómeno exclusivo

del procesamiento industrial, ocurre con igual intensidad en los procesos culinarios más habituales en el hogar o en restauración.

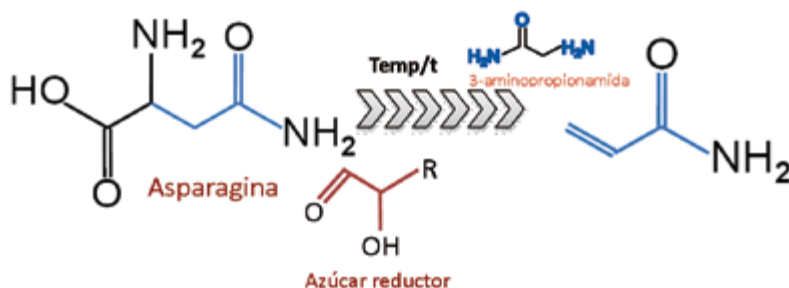


FIGURA 2. Simplificación de la formación de acrilamida a partir de asparagina y un azúcar reductor durante un proceso térmico.

Centrándonos en la química de formación de acrilamida durante el cocinado de los alimentos, la principal reacción implicada es la denominada reacción de Maillard (RM). El primer paso de la RM conlleva la condensación de un aminoácido (asparagina, en el caso de la acrilamida) con el grupo carbonilo de un azúcar reductor para formar un conjugado N-glicosil (por ejemplo, N-glicosilasparagina) que está en equilibrio con su base de Schiff. La N-glicosilasparagina genera grandes cantidades de acrilamida, lo que sugiere que esta etapa inicial es clave (Stadler *et al.*, 2002). A partir de la base de Schiff, la RM procederá preferentemente vía producto de Amadori dando lugar a la formación de compuestos coloreados y de sabor, en lugar de acrilamida. Dado que el compuesto de Amadori no se descarboxila fácilmente, es decir, no es un intermedio favorable, se puede concluir que la formación de acrilamida sigue otros caminos en la RM (Yaylayan *et al.*, 2003). La Figura 2 muestra una simplificación del esquema de reacción.

Por otra parte, la descomposición térmica de asparagina en ausencia de una fuente de grupos carbonilo puede generar acrilamida por descarboxilación y desaminación, aunque la presencia de azúcares reductores aumenta considerablemente las cantidades de acrilamida a partir de asparagina.

Varios estudios proporcionan más evidencias sobre estas posibles rutas de formación. La base de Schiff se puede decarboxilar al intermedio iluro de azometina a través de la forma zwitteriónica (Zyzak *et al.*, 2003), o a través del intermedio oxazolidina-5-ona por ciclación intramolecular (Yaylayan *et al.*, 2003). El iluro de azometina puede sufrir fácilmente prototropía 1,2 conduciendo a las iminas 1 y 2 y como esta prototropía es irreversible, las dos aminas no son interconvertibles. La imina 1 puede hidrolizarse y formar el aminoácido descarboxilado 3-aminopropionamida. Se ha demostrado que se forma acrilamida a partir de 3 aminopropionamida mediante eliminación del amoníaco. Por otro lado, la tautomerización del iluro de azometina conduce al producto de Amadori descarboxilado seguido de la rotura del enlace covalente carbono-nitrógeno como consecuencia de una β -eliminación y formación posterior de acrilamida. La imina 2 por hidrólisis proporciona el aldehído de Strecker de la asparagina (3-oxopropanamida). Sin embargo, este aldehído no produce cantidades elevadas de acrilamida. Por último, cabe resaltar que el rendimiento de la reacción no es muy alto. En base molar, menos del 1% de asparagina libre se convierte a acrilamida (Becalski *et al.*, 2003). Sin embargo, el bicarbonato amónico podría aumentar la tasa de conversión hasta el 5%. No obstante, los rendimientos de reacción son difíciles de predecir, ya que la acrilamida se puede degradar tanto a través de reacciones de polimerización como de reacciones de adición tipo Michael (Mottram *et al.*, 2002).

Existen diferentes bases de datos para registrar los niveles de acrilamida en diversos alimentos, de las cuales la del Centro Común de Investigación-Instituto de Materiales y Medidas de Referencia (JRC-IRMM) de la Comisión Europea es la más importante. En 2007, la Comisión Europea emitió una recomendación a los Estados miembros (Recomendación de la Comisión 2007/331/CE) con la finalidad de emprender un seguimiento anual de los niveles de acrilamida para los años 2007, 2008 y 2009 de acuerdo con un procedimiento de muestreo. En 2009, la EFSA comparó los resultados de la vigilancia de los niveles de acrilamida del año 2007 con los anteriores resultados recogidos en el período 2003-2006 por el JRC-IRMM. Posteriormente, se emitió un informe actualizado respecto del seguimiento de los resultados del 2008 en comparación con los del 2007. Y en abril del 2011 salió publicado el informe final del periodo de muestreo de los tres años (EFSA,

2011). Los mayores niveles de acrilamida en los años 2007 y 2008 se encontraron en los sustitutos del café como la malta o la achicoria en los cuales se llegaron a alcanzar valores de 7100 µg/kg, mientras que en el año 2009 el valor más alto fue en las patatas críps (4804 µg/kg). Por el contrario, el pan de molde, los cereales para bebés y los potitos son los que presentaron los niveles de concentración más bajos, no superando los 70 µg/kg en los tres años del estudio.

El grupo de las patatas en lámina ha sido uno de los alimentos más estudiados debido a la importante contribución a la exposición de la acrilamida en la población, basada tanto en el alto consumo como en el elevado contenido de acrilamida. Las patatas fritas en lámina presentaron concentraciones superiores de acrilamida que las patatas fritas convencionales o «french fries», debido a su mayor relación superficie/volumen. Un segundo gran grupo de alimentos que contribuyen a la exposición a la acrilamida en adultos y niños es el de los productos a base de cereales y, en particular el pan de molde y las galletas, a pesar de que estos productos presentan niveles de acrilamida que están por debajo de los de las patatas fritas. Otro grupo especialmente importante, debido a la elevada exposición a la acrilamida por parte de los adultos, es el café. Cabe recordar que las opciones disponibles para reducir los niveles de acrilamida sin afectar a la calidad del producto son muy limitadas (CIAA, 2011). Cuando se compararon los valores medios del año 2009 de los tres tipos de café analizados: tostado, instantáneo y sustitutos, con los de los dos años anteriores, se observó que aumentaron los niveles en el caso del café instantáneo, mientras que para los dos grupos restantes la tendencia no se pudo evaluar. Durante todo el periodo de muestreo, el café tostado presentó concentraciones alrededor de dos veces inferiores con respecto al café instantáneo. Las concentraciones más elevadas de acrilamida se encontraron para el café de malta o la achicoria (hasta tres veces superior). Afortunadamente, ni los sustitutos del café ni el café instantáneo son los principales contribuyentes a la exposición a la acrilamida media global (menos del 2,7%) (EFSA, 2011).

Se ha estimado una ingesta diaria de acrilamida comprendida entre 0,3 y 2,0 µg/kg peso corporal para la población general y hasta 5,1 µg/kg peso corporal para los grandes consumidores (P99). Los alimentos que más contribuyen a la exposición total fueron las «french

fries» (patatas fritas en forma de barrita) (16-30%), las patatas «crisps» (en láminas) (6-46%), el café (13-39%), las galletas (10-20%), el pan y los productos de bollería (10-30%). El resto de los alimentos contribuyen menos del 10%. Los valores de ingesta de 1 y 4 µg/kg peso corporal (asumiendo un peso corporal de 60 kg) fueron seleccionados para representar a la población en general y a los grandes consumidores (incluidos niños), respectivamente (FAO/ WHO, 2005).

Por otra parte, el informe de la EFSA del 2011 incluye una evaluación de la estimación de exposición a la acrilamida en Europa para diferentes grupos de edad. La ingesta media para los adultos (> 18 años) se estima que oscila entre 0,31 y 1,1 µg/kg peso corporal por día y para el P95 entre 0,58 y 2,3 µg/kg de peso corporal por día. Las patatas fritas (incluidas las «french fries»), el pan y el café tostado fueron identificados como las principales fuentes de exposición en el caso de los adultos.

Una vez que se constata la formación de acrilamida en los alimentos, surge la cuestión de cómo conseguir la disminución de su concentración o incluso su eliminación. Hasta ahora se han desarrollado una gran variedad de estrategias de mitigación, la mayoría de las cuales se han centrado principalmente en productos a base de patata y de cereales. Sin embargo, para el caso del café y sus derivados existen pocas alternativas para reducir los niveles de acrilamida sin que afecte a la calidad del producto final (CIAA, 2011).

En el esfuerzo de mitigar la formación de acrilamida en los alimentos, es de resaltar la actividad de La Confederación de Industrias Alimentarias de la UE (CIAA, actualmente Food and Drink Europe), en colaboración con la Comisión Europea y las autoridades nacionales de los Estados miembros de la UE, desarrolló en septiembre de 2006 una guía que resume las medidas disponibles para reducir los niveles de acrilamida en determinados alimentos (galletas y galletas tipo «crackers», productos de panadería, cereales de desayuno, productos a base de patatas fritas y patatas fritas. Desde entonces se ha ido actualizando con los últimos avances, siendo la última edición de septiembre de 2011, y llegando a ser un referente para el sector.

En enero de 2011, la Comisión Europea indicó que las autoridades competentes de los Estados miembros deben investigar el Sistema de

Análisis de Peligros y Puntos de Control Crítico (APPCC) de la empresa alimentaria a fin de estudiar y verificar si se han identificado las fases de transformación pertinentes en las que puede formarse acrilamida y si se han adoptado las medidas oportunas para controlarlas. Peor en su recomendación fue más allá, ya que estableció unos niveles de referencia para acrilamida en una serie de alimentos. Estos valores de acrilamida recomendados para diversas matrices alimenticias se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2. Valores indicativos para el contenido en acrilamida, según recomendaciones de la Comisión Europea (10 de enero de 2011)

Producto alimenticio	Valor indicativo [µg/kg]
Patatas fritas listas para consumir	600
Patatas fritas a la inglesa («chips»)	1.000
Pan de molde	150
Cereales para el desayuno [a excepción del muesli y el («porridge») (especie de gachas de avena)]	400
Galletas, galletas saladas, pan crujiente y similares, excluido el pan de jengibre	500
Café tostado	450
Café instantáneo (soluble)	900
Alimentos infantiles distintos de los alimentos elaborados a base de cereales	80
Galletas y bizcochos para lactantes y niños de corta edad	250
Alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad, excluidos las galletas y los bizcochos	100

Paralelamente, el Comité Europeo de Normalización está concluyendo la norma oficial de determinación de acrilamida en alimentos mediante cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas. Todo ello hace pensar que en un corto periodo de tiempo las autoridades europeas deban decidir si mantener la vigilancia sobre esta sustancia a modo de controles y recomendaciones o definitivamente optar por una legislación estableciendo valores de referencia.

REFERENCIAS

- ABRAMSSON-ZETTERBERG, L.: «The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in the flow cytometer-based mouse micronucleus assay». *Mutat. Res.* 535 (2003) 215-222.
- BECALSKI, A.; B.P.Y. LAU, D., LEWIS, S.W.: «Seaman, Acrylamide in foods: Occurrence, sources, and modeling». *J. Agric. Food Chem.* 51 (2003) 802-808.
- DYBING, E.; P.B. FARMER, M. ANDERSEN, T.R. FENNELL, S.P.D. LALLJLE, D.J.G. MULLER, S. OLIN, B.J. PETERSON, J. SCHLATTER, G. SCHOLZ, J.A. SCIMECA, N. SLIMANI, M. TÖRNQVIST, S. TUIJTELAARS, P. VERGER: «Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food». *Food and Chem. Toxicol.* 43 (2005) 365-410.
- DYBING, E., T. SANNER: «Risk assessment of acrylamide in foods, Risk assessment of acrylamide in foods». *Toxicol. Sci.* 75 (2003) 7-15.
- EC: «Commission Directive 92/39/EEC, amending Directive 90/128/EEC, Relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs». *Off. J. Eur. Comm.* L330 (1992) 21-29.
- EC: «Commission Regulation. Commission regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food». *Off. J. Eur. Union*, L12 (2011) 1-89.
- EC: «Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption». *Off. J. L330* (1998) 32-54.
- EC: «European Commission, Commission recommendation 2007/331/EC: on the monitoring of acrylamide levels in food». *Off. J. L123* (2007) 33-40.
- EC: «European Commission, Commission recommendation of 10.1.2011 on investigations into the levels of acrylamide in food» (2011).
- EFSA: «Scientific report of EFSA prepared by data collection and exposure unit (DATEX) on Monitoring of acrylamide levels in food». *The EFSA Scientific Report* 285 (2009) 1-26.

- FAO/WHO, 2005: *Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*.
- FRIEDMAN, M.: «Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review». *J. Agric. Food Chem.* 51 (2003) 4504-4526.
- GOLD, B.G.; H.H. SCHAUMBURG: «Acrylamide», in: P.S. SPENCER, H.H. SCHAUMBURG (Eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, Oxford University Press, 2nd ed., New York, 2000, pp. 124-132.
- HAGMAR, L., E. WIRFÄLT, B. PAULSOON, M. TÖRNQVIST: «Differences in haemoglobin adduct levels of acrylamide in the general population with respect to dietary intake, smoking habits and gender». *Mut. Res.* 580 (2005) 157-165.
- HAGMAR, L.; M. TÖRNQVIST, C. NORDANDER, I. ROSÉN, M. BRUZE, A. KAUTIAINEN, A.L. MAGNUSSON, B. MALMBERG, P. APREA, F. GRANATH, A. AXMON: «Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose». *Scand. J. Work Environ. Health.* 27 (2001) 219-226.
- HOGERVORST, J.; L. SCHOUTEN, E. KONINGS, R.A. GOLDBOEHM, P.A. VAN DEN BRANDT: «A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer». *Cancer Epi. Biomarkers Prev.* 16 (2007) 2304-2313.
- HOGERVORST, J.; L.J. SCHOUTEN, E.J. KONINGS, R.A. GOLDBOEHM, P.A. VAN DEN BRANDT: «Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer». *Am. J. Clin. Nutr.* 87 (2008) 1428-1438.
- IARC (International Agency for Research on Cancer): «Some industrial chemicals». *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.* 60 (1994) 389-433.
- JOHNSON, K.A.; GORZINSKI, S.J.; BODNER, K.M.; CAMPBELL, R.A.; WOLF, K.H.; FRIEDMAN, M.A.; MAST, M.A.: «Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats». *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85 (1986) 154-168.

- LAFFERTY, J.S.; L.M. KAMENDULIS, J.L. KASTER, J.Z. JIANG, J.E. KLAUNIG: «Subchronic acrylamide treatment induces a tissue-specific increase in DNA synthesis in the rat». *Toxicol. Lett.* 154 (2004) 95-103.
- MOTTRAM, D.S.; B.L. WEDZICHA, A.T. DODSON: «Acrylamide is formed in the Maillard reaction». *Nature* 419 (2002) 448-449.
- MUCCI, L.A.; P. LINDBLAD, G. STEINECK, H.O. ADAMI: «Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer». *Int. J. Cancer* 109 (2004) 774-776.
- MUCCI, L.A.; S. SANDIN, K. BALTER, H.O. ADAMI, C. MAGNUS-SON, E. WEIDERPASS: «Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women». *JAMA* 293 (2005) 1326-1327.
- NORRIS, N.V.: «Acrylamide», in: F.D. Snell, C.L. Hilton (Eds.): «Encyclopedia of industrial Chemical analysis». New York: *Interscience*, 1967, pp. 160-168.
- O'BRIEN, J.; A.G. RENWICK, A. CONSTABLE, E. DYBING, D.J. G. MÜLLER, J. SCHLATTER, W. SLOB, W. TUETING, J. VAN BENTHEM, G.M. WILLIAMS, A. WOLFREYS: «Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal». *Food Chem. Toxicol.* 44 (2006) 1613-35.
- PAULSSON, B.; M. WARHOLM, A. RANNUG, M. TÖRNQVIST: «*In vitro* studies of the influence of certain enzymes on the detoxification of acrylamide and glycidamide in blood», in M. Friedman and D. Mottram (Eds.), *Chemistry and Safety of Acrylamide in Food*, Springer, New York, 2005, pp. 127-133.
- RICE, J.M.: «The carcinogenicity of acrylamide». *Mutat. Res.* 580 (2005) 3-20.
- SEGA, G.A.; R.P. ALCOTA, C.P. TANCONGCO, P. BRIMER: «Acrylamide binding to the DNA and protamine of spermiogenic stages in the mouse and its relationship to genetic damage». *Mutat. Res.* 216 (1989) 221-230.

- SHIPP, A.; LAWRENCE, G.; GENTRY, R.; MCDONALD, T.; BARTOW, H.; BOUNDS, J.; MACDONALD, N.; CLEWELL, C.; ALLEN, B.; VAN LANDINGHAM, C.: «Acrylamide: Review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects», *Crit. Rev. Toxicol.* 36 (2006) 481-608.
- SHIPP, A.; G. LAWRENCE, R. GENTRY, T. MCDONALD, H. BARTOW, J. BOUNDS, N. MACDONALD, H. CLEWELL, B. ALLEN, C. VAN LANDINGHAM: «Acrylamide: Review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects», *Crit. Rev. Toxicol.* 36 (2006) 481-608.
- SMITH, E.A., OEHME, F.W.: «Acrylamide and polyacrylamide: A review of production, use, environmental fate and neurotoxicity», *Rev. Environ Health* 9 (1991) 215-228.
- SNFA: *Swedish National Food Administration, 2002, Information about acrylamide in food*, <http://www.slv.se>.
- STADLER, R.H.; I. BLANK, N. VARGA, F. ROBERT, J. HAU, P.A. GUY, M.C. ROBERT, S. RIEDIKER: «Acrylamide from Maillard reaction products», *Nature* 419 (2002) 449-450.
- SUMNER, S.C.J.; T.R. FENNELL, T.A. MOORE, B. CHANAS, F. GONZALEZ, B.I. GHANAYEM: «Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice», *Chem. Res. Toxicol.* 12 (1999) 1110-1116.
- TAREKE, E.; P. RYDBERG, P. KARLSSON, S. ERIKSSON, M. TÖRNQVIST: «Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs», *J. Agric. Food Chem.* 50 (2002) 4998-5006.
- TAREKE, E.; P. RYDBERG, P. KARLSSON, S. ERIKSSON, M. TÖRNQVIST: «Acrylamide: a cooking carcinogen», *Chem. Res. Toxicol.* 13 (2000) 517-522.
- TÖRNQVIST, M.: «Acrylamide in food: The discovery and its implications», in M. Friedman, D. Mottram (Eds.), *Chemistry and safety of acrylamide in food*, Springer Science Business Media Inc., New York, 2005, pp. 1-19.

WILSON, K.; E. RIMM, K. THOMPSON, L. MUCCI: Dietary acrylamide and cancer risk in humans: a review. *J. Verbrauch. Lebensmitt.* 1 (2006) 19-27.

YAYLAYAN, V.A.; A. WNOROWSKI, C. LOCAS PÉREZ: «Why asparagine needs carbohydrates to generate acrylamide». *J. Agric. Food Chem.* 51 (2003) 1753-1757.

EMPLEO DE NITRATOS Y NITRITOS EN LA INDUSTRIA CÁRNICA

DR. JOSÉ CARBALLO SANTAOLALLA

*Investigador Científico del CSIC, Instituto de Ciencia y Tecnología
de Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC, Madrid*

16 de abril de 2012

1. INTRODUCCIÓN

Los nitratos y los nitritos son compuestos iónicos que se encuentran en la naturaleza, formando parte del ciclo del nitrógeno y pueden ser alterados por diversas actividades tanto agrícolas, por el uso de fertilizantes nitrogenados, como ganaderos e industriales, por los vertidos orgánicos que no han sido debidamente sometidos a tratamientos de depuración. El nitrato es la forma estable de las estructuras oxidadas del nitrógeno, y a pesar de su baja reactividad química puede ser reducido por acción microbiológica. El nitrito es mucho más reactivo y puede ser oxidado con facilidad por procesos químicos o biológicos a nitrato, o bien reducido originando diversos compuestos.

El nitrato está presente en muchos alimentos, sobre todo en productos vegetales, principalmente en las hojas, y su contenido varía no solo por la especie sino también por factores externos como pueden ser la temperatura, la luz, sistemas de cultivo, etc., llegando a ser su concentración hasta diez veces más que la concentración máxima autorizada como aditivo (ejemplo, en las espinacas, con 2.797 ppm o el apio

con 1.496 ppm). También se encuentra en el agua y aunque sus niveles suelen ser bajos pueden aumentar por filtración de tierras agrícolas o a la contaminación por residuos humanos o animales como consecuencia de la oxidación del amoníaco o fuentes similares, estando establecida su concentración máxima admisible en 50 mg/L (Real Decreto 140/2003).

El nitrato se emplea principalmente en la industria de los fertilizantes orgánicos, se transforma en nitritos por reducción bacteriana tanto en los alimentos, durante su procesado y/o conservación, como en el propio organismo, en la saliva y en el tracto gastrointestinal. Se puede considerar que un 5% del nitrato ingerido se transforma en nitrito endógenamente, lo que en la práctica supone el mayor porcentaje de la presencia de este compuesto en el organismo.

El nitrito fundamentalmente se emplea como aditivo alimentario (E-249 nitrito potásico, E-250 nitrito sódico), especialmente en carnes curadas y su presencia de forma natural en los alimentos es muy inferior a la de los nitratos. El nitrato es añadido en ocasiones junto con el nitrito como conservante (E-251 nitrato sódico, E-252 nitrato potásico), ya que sirven como reserva de éste al ir transformándose lentamente en nitrito.

2. EMPLEO DEL NITRITO EN LA INDUSTRIA CÁRNICA

Los nitratos, particularmente el potásico (salitre), se han utilizado en el curado de los productos cárnicos desde épocas ancestrales. Su efecto sobre el color y el sabor se producía al emplear sal, procedente en muchos casos de desiertos salinos que, como fue demostrado a finales del siglo XIX, solía estar impurificada con nitratos. El efecto del curado es conseguir la conservación de la carne evitando su alteración y mejorando el color. Los nitratos eran reducidos por las bacterias a nitritos, que reaccionaban con el pigmento mioglobina del músculo, dando lugar al color rojo y sabor característicos de los productos cárnicos.

Actualmente, los nitritos y nitratos son aditivos alimentarios autorizados para su uso en productos cárnicos en el Anexo II parte C de la Directiva 95/2/CE, modificada por el anexo I, punto 3, letra c) de la Directiva 2006/52/EC (transpuestas al ordenamiento jurídico español en

el Real Decreto 142/2002 y Real Decreto 1118/2007, respectivamente) relativas a aditivos diferentes de colorantes y edulcorantes.

La necesidad tecnológica del empleo de los nitritos y/o nitratos en la industria cárnica se fundamenta en: su actividad antimicrobiana, su participación en el desarrollo y estabilidad del color, aroma, sabor y su efecto antioxidante (Cassens, 1990; Cassens, 1995).

2.1. Actividad antimicrobiana

La carne debido a su composición, es un sustrato idóneo para el desarrollo de los microorganismos, por ello requieren métodos eficaces para su conservación, entre ellos destaca el empleo de nitratos y nitritos.

La acción más importante de los nitritos en los productos cárnicos es su actividad antimicrobiana. Los nitritos inhiben el desarrollo de células vegetativas y esporas de clostridios, principalmente *Clostridium botulinum*, de gran importancia en razón de la peligrosidad de su toxina y de la resistencia de sus esporas al calor, y también de otros microorganismos patógenos como *Clostridium perfringens* y *Clostridium sporogenes*. También se ha demostrado su efecto inhibitor sobre el *Staphylococcus aureus* y *Salmonella* spp. (Leistner, 1995). La incorporación de nitritos en los productos cárnicos también permiten controlar otras bacterias en los alimentos como *Listeria monocytogenes* (Cammack *et al.*, 1999). Las bacterias gram positivas, como las acidolácticas y micrococáceas reductoras de nitratos a nitritos, son resistentes a la acción de los nitritos, lo cual es de suma importancia porque el desarrollo de esta flora microbiana es fundamental en la maduración de los embutidos (Flores, 2008). Esta acción antimicrobiana es dependiente del pH, aumentando 100 veces por cada unidad de pH de descenso, siendo un factor importante en los productos crudos curados ya que el pH disminuye rápidamente conforme se produce su fermentación.

Los nitratos no tienen actividad antimicrobiana por si solos, sino que actúan como reserva de nitritos, los cuales se originan por reducción microbiana de los nitratos.

El mecanismo de la inhibición microbiana de los nitritos se debe a la formación de sustancias reactivas (NO^+ , NO^- y ONOO^-) a partir de su descomposición en ácido nitroso y posteriormente en óxido nítrico. Estas sustancias reaccionarían con aminoácidos, aminas y ácidos nucleicos modificando el metabolismo energético, de transporte de nutrientes y de multiplicación de las células bacterianas lo que produce una inhibición en su desarrollo (Cammack *et al.*, 1999), también se ha indicado que pueden reaccionar con el hierro disponible en la carne reduciendo su disponibilidad para el desarrollo del *Clostridium botulinum* o inactivando sus enzimas que requieren al hierro como cofactor (Tomkin *et al.*, 1978). El hierro forma sales con los nitritos impidiendo su acción conservante, lo que implica que en aquellos productos en los que la concentración de este mineral es elevada, los patés o los derivados de hígado y las morcillas por ejemplo, la acción preventiva de los nitritos está más limitada.

La gran estabilidad y seguridad microbiológica que manifiestan los productos cárnicos crudos curados, no sólo se debe a la acción de los nitratos y nitritos sino que es el resultado de su combinación con otros «obstáculos» que se van estableciendo consecutivamente durante el proceso de elaboración del producto entre los que cabe destacar: el potencial redox, la actividad de los cultivos iniciadores, el pH y la actividad de agua (a_w) («teoría de los obstáculos» o «tecnologías barrera») (Leistner, 1992). Las posibles modificaciones en estos factores podrían provocar cambios microbiológicos importantes en el producto durante su elaboración y posterior conservación. La incorporación de nitratos y nitritos, junto con la de cloruro sódico, es crítica en las fases iniciales del proceso de maduración de los productos cárnicos crudos curados ya que el resto de los obstáculos anteriormente mencionados se van a ir incorporando con posterioridad (Leistner, 1995).

Según los estudios realizados, la dosis mínima de nitrito requerida para conseguir el efecto antimicrobiano se sitúa alrededor de 120 mg/kg, aunque la legislación europea e internacional establece una dosis máxima de seguridad de 150 mg/kg.

2.2. Desarrollo y estabilidad del color

Las propiedades químicas del nitrito son consecuencia de su poder oxidante y nitrosante.

La carne fresca, al contacto con el oxígeno del aire, presenta un color rojo brillante, consecuencia de la oxigenación del pigmento mioglobina a oximioglobina, el cual tiene muy poca estabilidad.

En los productos cárnicos no tratados por el calor la evolución del color presenta una fase inicial, que es reversible, en la que se forma metamioglobina, de color marrón o pardo, para posteriormente, debido a la incorporación de nitritos en un medio ligeramente ácido (pH 5.4 - 5.8) estos se transforman en ácido nitroso (HNO_2) que, en condiciones reductoras, produce el óxido nítrico (NO) causante de la nitrosación del pigmento mioglobina de la carne formando el pigmento nitrosil-mioglobina (NOMb), con una coloración roja estable característica de los productos cárnicos curados (Figura 1). Las condiciones en las que se mantienen dichos productos durante su almacenamiento hasta su venta influyen decisivamente en la evolución de este pigmento y, como consecuencia en su color. Entre estas condiciones destacan: el loncheado, el tipo de envasado, la temperatura y la iluminación.

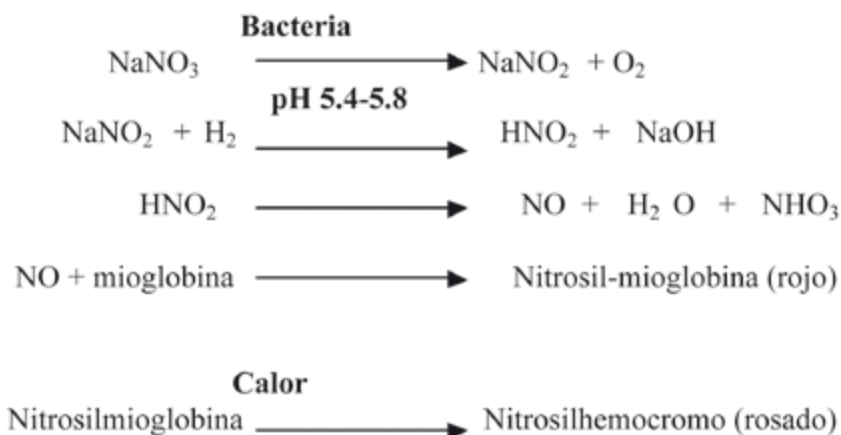


FIGURA 1. Desarrollo del color en los productos cárnicos por la incorporación de nitratos y nitritos.

Sin embargo en los productos cárnicos elaborados con la aplicación del calor se desarrolla una coloración rosa estable debida al pigmento nitrosilhemocromo característico de los productos cárnicos cocidos, Figura 1. Los nitratos no se utilizan en los productos cocidos o tratados por el calor, al no tener una función tecnológica debido a que no tienen funcionalidad directa ya que necesitan la intervención de una flora microbiana, micrococáceas, con actividad nitratoreductasa para su transformación en nitritos y esta queda inactivada por el tratamiento térmico.

2.3. Efecto sobre el aroma y sabor

Los consumidores, además de demandar productos saludables y económicos, desean que los alimentos tengan el aroma y el sabor típicos que los ha caracterizado siempre. La incorporación de nitritos y/o nitratos confieren ese aroma y sabor («flavor») característicos en los productos cárnicos que se mantienen durante su vida útil de comercialización, lo cual no sucede en los productos no nitrificados. El aroma es una característica sensorial muy ligada a la calidad puesto que da idea del estado del producto y es uno de los responsables directos de la aceptación o el rechazo por parte del consumidor.

El desarrollo del («flavor») en los productos cárnicos curados es muy complejo debido al gran número de reacciones implicadas. Los compuestos responsables del aroma surgen como consecuencia de fenómenos microbiológicos (fermentativos y acciones sobre lípidos, proteínas, péptidos y aminoácidos), reacciones químicas (oxidación lipídica, reacción de Maillard, y degradación vía Strecker de aminoácidos) y enzimáticas de origen endógeno (proteolisis y lipólisis) además de los conferidos por los componentes aportados por la propia carne, los ingredientes, los aditivos, especias o por los procesos tecnológicos de elaboración, como por ejemplo el ahumado (Toldrá y Flores, 1998; Ordóñez *et al.*, 1999).

Desde el punto de vista sensorial, una reducción en las cantidades de estos agentes puede implicar cambios en el color y en las características propias del aroma y sabor de estos alimentos e incluso en las características de textura. Es necesario generar los perfiles sensoriales de los productos en estudio, de manera que se tengan identificadas cuáles de

estas características varían entre los productos con niveles comerciales de estos aditivos y los productos con cantidades reducidas de los mismos. Urge saber si es factible la hipótesis de eliminar o reducir de forma importante el contenido de nitratos y nitritos sin penalizar los atributos generales de aceptabilidad y preferencia por parte de los consumidores.

2.4. Efecto antioxidante

En los productos curados, el nitrito actúa como antioxidante debido a que el átomo de hierro de la mioglobina, susceptible de ser oxidado, forma un complejo con el óxido nítrico (nitrosil-mioglobina), que evita su oxidación a la forma férrica que es la que actúa como catalizador de las reacciones de oxidación de los lípidos más lábiles, como los fosfolípidos, Figura 2. Esto evita la formación de aromas y sabores extraños (WOF - Warmed Over Flavor) producidos por la oxidación de los fosfolípidos de la carne. La reducción de nitritos y/o nitratos pueden modificar el grado de oxidación y, por tanto, afectar a la calidad sensorial y la seguridad alimentaria del producto cárnico por un aumento de radicales y productos derivados de la oxidación tanto de los lípidos como de las proteínas.

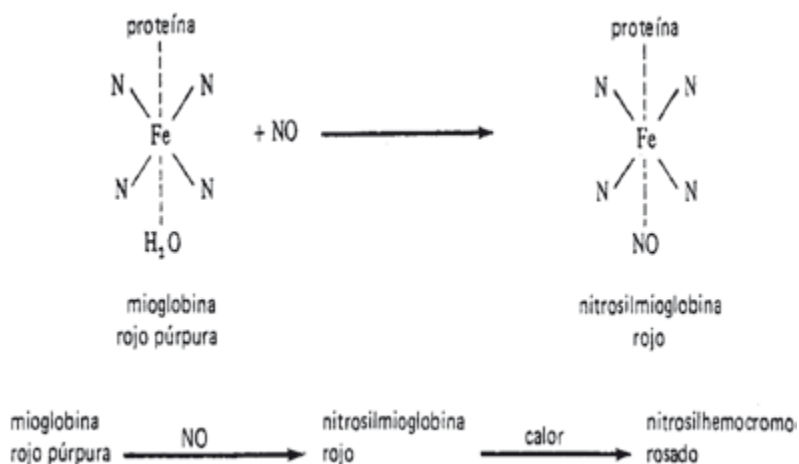


FIGURA 2. Desarrollo del color en productos cárnicos en función del grado de oxidación del átomo de hierro de la mioglobina, de la incorporación de nitritos y del tratamiento térmico.

Sin embargo la incorporación de los nitritos y/o nitratos pueden generar procesos indeseables para la salud, entre los que cabe destacar:

Metahemoglobinemia: El nitrito puede oxidar el Fe^{+2} de la hemoglobina dando lugar a metahemoglobina, cuando sus niveles son elevados en el organismo puede llegar a producir metahemoglobinemia. Esta enfermedad se produce porque la metahemoglobina no puede transportar de manera eficiente el oxígeno a los tejidos, pudiendo dar lugar a cianosis, llegando incluso a ocasionar la muerte cuando la cantidad de metahemoglobina es superior al 70% de la hemoglobina total del organismo. Este efecto se produce principalmente en lactantes debido a la menor acidez de su estómago, que favorece la proliferación de microorganismos que reducen el nitrato a nitrito, a la presencia de hemoglobina fetal, que es más fácilmente oxidable y a un menor desarrollo del sistema enzimático capaz de reducir la metahemoglobina.

Formación de nitrosaminas: Los nitratos y nitritos pueden dar lugar a la formación de N-nitrosocompuestos (nitrosaminas y nitrosamidas) a través de reacciones químicas de nitrosación. En condiciones de pH bajo y en presencia de aminas secundarias, los nitratos y nitritos originan nitrosaminas. En condiciones de pH bajo y en presencia de amidas, ureas, carbamatos, guanidinas, y compuestos similares, los nitratos y nitritos originan nitrosamidas, estas condiciones de pH se producen de manera natural en el sistema digestivo de las personas (Mirvish, 1975).

Los N-nitrosocompuestos son agentes con actividad carcinogénica, mutagénica y teratogénica (Martínez *et al.*, 2000a; Martínez *et al.*, 2000b) altamente peligrosos para la salud humana. Se originan como consecuencia de la reacción de las aminas secundarias (aromáticas y alifáticas), producidas por la acción microbiana y algunos aminoácidos, con el ácido nitroso (HONO). Si bien se forman gran variedad de estos compuestos, se han identificado más de 20 N-nitroso compuestos volátiles, los más significativos, desde el punto de vista de la toxicología alimentaria son: las dialquilnitrosaminas, entre las que se detectan de forma mas habitual son la Dimetilnitrosamina (NDMA) y la Dietilnitrosamina (NDEA), las nitrosaminas de estructura cíclica (N-nitrosopiperidina, N-nitrosopirrolidina (NPYR) y acilalquil-nitrosaminas o nitrosamidas (nitrosoguanidina). No todos los productos cárnicos que contienen sa-

les nitrificantes presentan niveles detectables de N-nitrosocompuestos volátiles (Ruiz y Calvarro, 2011).

Las nitrosaminas se pueden producir bien en el alimento o en el propio organismo. En el primer caso, el riesgo se limita a aquellos productos que se calientan mucho durante el cocinado (bacón, por ejemplo), ya que los tratamientos térmicos, especialmente en función del tiempo y temperatura de cocción/fritura, potencian la formación de nitrosaminas (Cassens *et al.*, 1978; Antón y Lisazo, 2003) o que son ricos en aminas nitrosables (pescado y productos fermentados). En el segundo caso se podrían formar nitrosaminas en las condiciones ambientales (pH bajo) en el estómago y tubo digestivo. Los procesos de nitrosación también se ven favorecidos o acelerados por bacterias presentes en el tubo digestivo (Mirvish, 1975).

Las nitrosaminas también pueden aparecer en los alimentos por otras vías, por ejemplo en una defectuosa elaboración de la cerveza durante el secado y tostado de la malta. Como consecuencia algunos países han establecido en su legislación concentraciones tolerables de exposición a este tipo de compuestos. Así, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos considera tolerable la cantidad de 5 µg/kg de nitrosaminas en cerveza y bacon (Federal Register, 1980) o en Rusia la suma de NDMA y NDEA en productos cárnicos no debe superar el nivel máximo de 2-4 µg/kg (Kaczestwa, 1997).

Estrategias utilizadas para disminuir el riesgo de formación de nitrosaminas

En los últimos años las estrategias utilizadas para disminuir el riesgo de formación de nitrosaminas por el consumo de productos cárnicos son:

Reducir la concentración de nitritos y nitratos, siempre que esto sea posible. De este modo se conseguiría evitar la formación de nitrosaminas no sólo en los productos cárnicos sino también en el inte-

rior del organismo. Debe tenerse en cuenta que la cantidad de nitritos que llega al consumidor es siempre mucho menor que la añadida al producto, ya que estos son muy inestables y reactivos. No obstante, debe tenerse en cuenta que la eliminación de los nitritos como aditivos no los excluye de su presencia en el organismo. Ya que usualmente se ingieren menos de 3 mg/día en los alimentos, pero se segregan en la saliva del orden de 12 mg/día, y las bacterias intestinales producen unos 70 mg/día. A demás no está demostrado que la reducción de los nitratos y nitritos, dentro de los márgenes propuestos, signifiquen una reducción relevante de nitrosaminas en productos cárnicos crudos curados y en salazones cárnicas (Ruiz y Calvarro, 2011). También hay que considerar que hay otras fuentes de incorporación de nitrosaminas al organismo humano, entre las que destaca, por ser el principal aporte, el humo del tabaco en el caso de las personas fumadoras.

La utilización de otros aditivos que bloqueen el mecanismo químico de formación de nitrosaminas. Entre estos destacan el ácido ascórbico (E-330), en una relación 2:1 (ascorbatos a nitritos) bloquea o disminuye la velocidad de formación de nitrosaminas y sus derivados, y los tocoferoles (E-306 y siguientes), especialmente eficaces en medios acuosos o grasos, respectivamente (Horning *et al.*, 1990). Se utiliza con mucha frecuencia, y en algunos países, por ejemplo en Estados Unidos, el empleo de ácido ascórbico cuando se emplean nitritos es obligatorio.

3. LEGISLACIÓN APLICABLE AL EMPLEO DE NITRATOS Y NITRITOS EN PRODUCTOS CÁRNICOS

La cantidad máxima de nitratos (E-251 y E-252) y nitritos (E-249 y E-250) que puede añadirse durante la fabricación de productos cárnicos no tratados por el calor es de 150 ppm, para el caso particular del salchichón y chorizo tradicionales de larga curación, al menos 30 días, se pueden utilizar 250 ppm de nitratos siempre y cuando no se utilicen nitritos. De manera excepcional para algunos productos con denominación española (jamón curado, paleta curada, lomo embuchado, cecina y productos similares) se contempla como dosis residuales máximas en el punto de venta al consumidor de 100 ppm en el caso de los nitritos (expresada en mg/kg como NaNO_2) y de 250 ppm en el caso de

los nitratos (expresada en mg/kg como NaNO_3) (Directiva 2006/52/CE, transpuestas al ordenamiento jurídico español, Real Decreto 1118/2007), estas cantidades se han reducido en comparación con la anterior directiva (Directiva 95/2/EC, transpuestas al ordenamiento jurídico español, Real Decreto 142/2002).

Dinamarca, al considerar excesivas estas cantidades, solicitó a la Comisión Europea el mantenimiento de sus disposiciones nacionales evitando la transposición de la Directiva 2006/52/CE hasta el año 2015 (Decisión de la Comisión 2010/561/UE), durante los cuales tendría que demostrar que se pueden alcanzar niveles de protección adecuados con empleo de cantidades de nitratos y nitritos inferiores.

La incorporación de nitritos y nitratos en la elaboración de productos cárnicos ha sido objeto del informe de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2003), en el que se indican las siguientes conclusiones:

— No hay una relación simple entre las cantidades añadidas y residuales de nitrificantes, puesto que la transformación de los mismos depende de muchos factores entre los que hay que destacar: el pH, los tratamientos térmicos y la presencia de agentes/microorganismos reductores.

— El nitrito añadido contribuye a la seguridad microbiológica, sobre todo en la prevención del crecimiento de *Clostridium botulinum*, aunque su efecto inhibitorio depende del pH y de la presencia de hierro.

— Aunque el efecto del nitrito añadido depende de diversos factores, proponen como niveles suficientes para ejercer un efecto protector frente a riesgos microbianos 50-100 ppm para la mayoría de productos y 50-150 ppm para productos con poca sal y procesos o conservación largos. También proponen que las dosis máximas recomendadas de nitrito y nitrato sean dosis máximas permitidas.

Con posterioridad el Grupo de Expertos sobre Aditivos Alimentarios y Fuentes de Nutrientes Añadidos a los Alimentos (ANS) de la EFSA (2010) señaló, en referencia a la propuesta de Dinamarca, que los datos facilitados por las autoridades danesas no contenían nuevos

datos de toxicidad en los nitritos y, en particular sobre la naturaleza, la formación y genotoxicidad o carcinogenicidad de los compuestos N-nitroso formados por lo que no dan motivo para revisar la Ingesta Diaria Aceptable (IDA) de 0,1 mg/kg peso corporal/día expresado como sal de sodio o de 0,07 mg/kg peso corporal/día para los nitritos.

Sin embargo, el grupo ANS destacó también que en varios países europeos la media de exposición a los nitritos está por encima de la IDA, por lo que la exposición a nitrosaminas en los alimentos deben ser minimizadas por adecuadas prácticas tecnológicas, como reduciendo los niveles de nitrato y nitrito añadido a los alimentos al mínimo necesario para alcanzar el efecto de conservación necesarias y garantizar la seguridad microbiológica.

Como consecuencia de todo ello es posible que las cantidades de nitritos y nitratos autorizados en los alimentos se reduzcan en un futuro próximo en la legislación europea lo cual afectaría a los productos curados y muy especialmente al jamón y embutidos crudos-curados españoles.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, a través del proyecto Consolider-Ingenio 2010: CARNISE-NUSA (CSD 2007-00016).

BIBLIOGRAFÍA

- AESAN (2007): *Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre posible presencia de N-nitrosaminas en productos cárnicos crudos adobados*.
Número de Referencia: AESAN-2007-007.
- ANTÓN, A. y LISAZO, J. (2003): *Nitritos, nitratos y nitrosaminas*.
Fundación Ibérica para la Seguridad Alimentaria (www.fundisa.org).

- ARNAU, J. (2011): «Subproyecto Nitrared: implicaciones de la reducción de los niveles de uso de nitratos y nitritos en la seguridad, conservabilidad, características sensoriales y modificaciones tecnológicas de los productos cárnicoscurados típicos españoles», en *Productos cárnicos para el siglo XXI. Seguros, nutritivos y saludables*. Editado por Universidad de Extremadura. Eds. Ordóñez, J. A., Córdoba, J. J. y Ventanas, J. Capítulo 2, págs. 49-54 (ISBN: 978-84-7723-949-9) (Depósito legal: M. 31.711-2011).
- CAMMACK, R.; JOANNOU, C.L.; CUI, X.Y.; TORRES-MARTÍNEZ, C.; MARAJ, S.R.; HUGHES, M.N. (1999): «Nitrite and nitrosil compounds in food preservation». *Biochimica et Biophysica Acta* 1411, 475-488.
- CASSENS, R.G.; ITO, T.; LEE, M.; BUEGE, D. (1978): The use of Nitrite in Meat. *Bioscience* 28, 633-637.
- CASSENS, R.G. (1990): *Nitrite-Cured Meat. A Food Safety Issue in Perspective*. Food & Nutrition Press, Inc. Trumbull, Connecticut, USA.
- CASSENS, R.G. (1995): «Use of sodium nitrite in cured meats today». *Food Technology* 49, 72-81.
- Decisión de la Comisión (2010/561/UE) de 25 de mayo de 2010 relativa a las disposiciones nacionales notificadas por Dinamarca sobre la adición de nitritos a determinados productos cárnicos.
- Directiva 95/2/EC, transpuesta al ordenamiento jurídico español, Real Decreto 142/2002, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos distintos de colorantes y edulcorantes para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización.
- Directiva 2006/52/CE, transpuesta al ordenamiento jurídico español, Real Decreto 1118/2007, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en productos alimenticios. Anexo, Sección 1: Nitrato.
- EFSA (2003): «Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the request from the Commission related to the effects of Nitri-

- tes/Nitrates on the Microbiological Safety of Meat Products». *The EFSA Journal* 14, 1-31.
- EFSA (2010): «Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Statement on nitrites in meat products». *EFSA Journal* 8 (5): 1538.
- FEDERAL REGISTER (1980): 45, 39341.
- FLORES, J. (2008): «Necesidad tecnológica de los nitritos y/o nitratos en los productos cárnicos curados». *Revista AICE* junio, 30-43.
- HONIKEL, K.O. (2008): «The use and control of nitrate and nitrite for the processing of meat products». *Meat Science* 78, 68-76.
- HORNIG, D.; MOSER, U., GLATTHAAR, B. (1990): «Ascorbic acid», in *Vitamins*. Hornig, D. H. and Hanek, Ab Eds.; chapter 22, 417-433.
- KACZESTWA, M. (1997): *Cigieniczescaja sertifikacija* 5, 21-24.
- LEISTNER, L. (1992): «The essentials of producing stable and safe raw fermented sausages», en: *New technologies for meat and meat products* (F.J.M. Smulders, F. Toldrá, J. Flores y M. Prieto, eds.), Ecceamst, Audet, Nijmegen, Holanda, pp. 1-19.
- LEISTNER, L. (1995): «Stable and safe fermented sausages worldwide», en *Fermented Meats*. G. Campbell-Platt y P.E. Cook (eds.). Blackie Academic & Professional. Londres, pp. 160-175.
- LEVINE, M.; DHARIWAL, K.; WELCH, R.; WANG, Y.; PARK, J. (1995): «Determination of optimal vitamin C requirements in humans». *American Journal of Clinical Nutrition* 62, 1347S-56S.
- MARTÍNEZ, A.; HAZA, A.I.; y MORALES, P. (2000): «N-nitrosaminas en los alimentos y riesgo para la salud (I)». *Alimentación, Equipos y Tecnología* 7: 153-158.
- MARTÍNEZ, A.; HAZA, A.I.; y MORALES, P. (2000): «N-nitrosaminas en los alimentos y riesgo para la salud (II). Actividad cancerígena

- e inhibidores de N-nitrosaminas». Alimentación, Equipos y Tecnología, 8, 103-109.
- MIRVISH, S.S. (1975): «Formation of N-nitroso compounds: Chemistry, kinetics, and *in vivo* occurrence». *Toxicology and Applied Pharmacology* 31, 325.
- ORDÓÑEZ, J.A.; HIERRO, E.M.; BRUNA, J.M.; DE LA HOZ, H. (1999): «Changes in the components of dry-fermented sausages during ripning». *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 39, 329-367.
- REAL DECRETO 140/2003, por el que se establece los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano (BOE 21-2-2003).
- RUIZ, J.; y CALVARRO, J. (2011): «Estudio de nitrosaminas en productos cárnicos mediante microextracción en fase sólida (SPME)», en *Productos cárnicos para el siglo XXI. Seguros, nutritivos y saludables*. Editado por Universidad de Extremadura. Eds. Ordóñez, J.A., Córdoba, J.J. y Ventanas, J. Capítulo 3, pp. 139-143 (ISBN: 978-84-7723-949-9).
- TOLDRÁ, F.; y FLORES, M.: «The role of muscle proteases and lipases in flavor development during the processing of dry-cured ham». *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 38, 331-352.
- TOMKIN, R.; CRISTIENSEN, L.; and SHARAPIS, A. (1978): «The effect of iron on botulinum inhibition perishable canned meat». *Journal of Food Technology* 13, 521.

**NUEVAS APROXIMACIONES CIENTÍFICAS
EN LA EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS
DE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS Y SU UTILIZACIÓN
EN LA PROTECCIÓN DE LA SALUD Y EL MEDIO
AMBIENTE**

DR. JOSÉ VICENTE TARAZONA LAFARGA

Académico de Número

23 de marzo de 2012

INTRODUCCIÓN

El gran desarrollo tecnológico que comenzó en el siglo XX se basó en buena medida en los espectaculares avances de las ciencias químicas y de los procesos tecnológicos asociados. Estos progresos permitieron tanto la purificación de sustancias naturales como la síntesis de nuevas moléculas diseñadas por el ser humano, y que nunca habían existido en la naturaleza. Los espectaculares avances tecnológicos han revolucionado la vida diaria de los europeos y así como el paisaje de todo el continente. El consumo de agua representa un buen ejemplo para poder cuantificar estos cambios y sus consecuencias. Si nos centramos en las necesidades puramente fisiológicas, un ser humano «tipo» consume unos dos litros de agua por día. Estas necesidades como agua de bebida se expanden para cubrir otro tipo de necesidades «sociales», de forma que un análisis de las estadísticas europeas permite calcular un consumo medio de unos 200 litros de agua por habitante y día, al que

deberíamos añadir el equivalente a otros 50 litros por habitante y día consumidos por el sector industrial y hasta 900 litros por habitante y día utilizados por la agricultura y ganadería.

Obviamente, estos consumos van asociados con la producción de volúmenes de aguas residuales equivalentes aunque algo inferiores a los consumidos, de forma que podemos estimar una emisión de unos 200 litros de aguas residuales por habitante y día, entre los que alrededor de la cuarta parte corresponderían a aguas residuales industriales.

Pero lo más importante en el marco de este trabajo es que dentro de estas aguas residuales y de otras emisiones ambientales nos encontramos, junto con las sustancias esperables del metabolismo humano, una enorme cantidad de sustancias químicas obtenidas de la naturaleza o sintetizadas por el hombre.

Se estima que en estos momentos pueden comercializarse en la Unión Europea unas 115.000 sustancias químicas, más de 5.000 en cantidades que exceden las 1.000 toneladas año, y alrededor de 3.000 con actividad biológica conocida comercializadas como pesticidas, biocidas o fármacos.

ORIGEN DEL PROBLEMA

La utilización de estas sustancias tiene unos beneficios evidentes, pero no está exenta de riesgos. La utilización de medicamentos proporciona un ejemplo perfecto ampliamente conocido no solo por los profesionales de la medicina y veterinaria sino por el conjunto de la sociedad. La prescripción de un medicamento requiere contrastar los beneficios esperados en el paciente con los posibles efectos secundarios para el propio paciente, junto con los riesgos posibles para otras personas o receptores. Por ejemplo, si nos centramos en los medicamentos de uso veterinario, nos encontraremos con que, además de los riesgos para el animal tratado, debemos sopesar los posibles riesgos para el aplicador, así como los riesgos para los consumidores cuando se trata de animales de abasto.

Pero si damos un paso más, nos encontramos con que el medicamento o sus metabolitos, se eliminarán del animal tratado y llegarán al medio ambiente, de forma directa en el caso de los animales en pastoreo, y a través de la utilización de purines y estiércol como fertilizantes en el caso de los animales estabulados.

Una vez en el medio ambiente, las sustancias químicas, sufren procesos adicionales de degradación, movilización, acumulación, etc., que distribuyen la sustancia y/o sus productos de degradación por los diferentes compartimentos ambientales: agua, suelo, aire y biota, resultando en la exposición de los organismos vivos a estas sustancias.

La gran mayoría de sustancias químicas se han comercializado y utilizado sin que se detectaran problemas concretos, excepto en el caso de accidentes, indicando que las medidas de gestión y control eran adecuadas. Pero al igual que en el caso de los medicamentos, nos encontramos también con un número de casos que desgraciadamente han tenido consecuencias dramáticas, obligando a prohibir o a establecer controles muy estrictos sobre sustancias que habían sido previamente autorizadas y utilizadas de forma masiva.

En los años 1980s, se desarrolló una metodología de base científica para poder determinar e incluso anticipar los riesgos para la salud de las sustancias químicas, metodologías que fueron ampliadas a los riesgos ambientales durante la década de los noventa.

Las metodologías de evaluación de riesgos ambientales de sustancias químicas se han incorporado actualmente en el marco normativo. Cubren tres aspectos complementarios, uno en el campo de la sanidad y protección ambiental, otro en el campo específico de la sanidad animal, y un tercero desde el punto de vista de la salud pública. La Figura 1 presenta un esquema simplificado del paradigma general de evaluación de riesgos de las sustancias químicas que se utiliza en la normativa europea y de otros países desarrollados. En función de los requerimientos legales y del nivel y ámbito de protección, se define el problema cuyo riesgo se debe analizar. Se establece, a partir del modelo conceptual, una metodología para analizar los riesgos, que en el caso de las sustancias químicas se sigue basando en el paradigma del National Research

Council (NRC, 1983) de los EEUU, y que combina la fase de identificación y evaluación de efectos con el análisis de la exposición de cara a caracterizar los riesgos, es decir la probabilidad de que se produzcan efectos adversos sobre los organismos y la magnitud de los mismos. Una vez caracterizados los riesgos, debe considerarse la percepción de los mismos, y establecer las medidas de gestión y los procedimientos para comunicarlos. En este punto, si se considera que los riesgos no son aceptables puede ser necesario establecer nuevas condiciones de uso de la sustancia y comenzar de nuevo la evaluación hasta que se considera que los usos propuestos son seguros.



FIGURA 1. Esquema simplificado del proceso de evaluación de riesgos en el ámbito normativo, incluyendo la fase de evaluación científica.

En este trabajo se abordan los nuevos avances y retos científicos de la evaluación de riesgos de las sustancias químicas desde tres puntos de vista complementarios y particularmente relevantes en el ámbito de las ciencias veterinarias: la sanidad ambiental, la sanidad animal y la salud pública.

SANIDAD AMBIENTAL

La protección de las comunidades y ecosistemas y de su estado sanitario frente a los riesgos ambientales de las sustancias químicas se ha basado tradicionalmente en la selección de un grupo reducido de sustancias como «contaminantes prioritarios». La normativa de Control Integrado de la Contaminación (Directiva IPPC), que se centra en seis actividades y una serie de grupos de sustancias, o incluso la Directiva Marco del Agua, con 33 contaminantes prioritarios, se han centrado en esta aproximación.

Estas normativas ambientales se complementan con la normativa general sobre sustancias químicas, recientemente revisada por la Unión Europea mediante los Reglamentos REACH y CLP. La normativa anterior exigía la notificación con evaluación de riesgos a las sustancias comercializadas a partir del 18 de septiembre de 1981, pero quedaban fuera las mas de 100.000 sustancias comercializadas previamente. Mediante el Reglamento REACH, se extrapolan estos principios requiriendo el registro de todas las sustancias químicas que se fabrican o importan por encima de una tonelada año. Además de la magnitud, se espera que se registren más de 30.000 sustancias, uno de los puntos claves es la diseminación de la información.

Como ejemplo, en estos momentos, de acuerdo con la información publicada por la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), se han registrado 4.632 sustancias químicas a las que hay que añadir 5.292 notificadas anteriormente; de estas sustancias, 708 son sustancias nuevas que no se habían comercializado previamente en la UE. De este conjunto, se ha publicado ya en la web de la ECHA información contenida en más de 30.000 registros, y que cubre un total de 7.763 sustancias. La información publicada no cubre únicamente la identidad y composición no confidencial de la sustancia, sino todos los datos sobre sus propiedades físico-químicas, comportamiento en el medio ambiente, ecotoxicidad y toxicidad; además de los usos utilizando un nuevo sistema de descriptores. Con el registro, los fabricantes e importadores señalan las medidas que deben adoptarse para garantizar un uso seguro que proteja tanto la salud como el medio ambiente. La información presentada se evalúa por la ECHA y las Autoridades Competentes

de los Estados miembros. Como complemento a la normativa horizontal sobre sustancias químicas, se dispone de normativa vertical para cubrir determinados grupos de sustancias como los productos fitosanitarios, los biocidas, los cosméticos o los medicamentos. Las instituciones europeas encargadas de esta normativa vertical, tales como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA) también diseminan la información sobre la peligrosidad y riesgos de las sustancias evaluadas. Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia y otros muchos países también están diseminando buena parte de la información generada en sus procesos normativos.

SANIDAD ANIMAL

Muchas de las normativas verticales incluyen, además del control de riesgos para la salud humana y el medio ambiente, evaluaciones complementarias relacionadas con la sanidad animal.

La evaluación de riesgos de los medicamentos veterinarios representa un claro ejemplo de la utilización de herramientas de base científica de evaluación de riesgos por los profesionales veterinarios.

La normativa europea se ha ido actualizando de acuerdo con los avances científicos y las exigencias cada vez mayores de los ciudadanos. La evaluación de un medicamento veterinario se centra en tres pilares fundamentales, calidad, seguridad y eficacia, y dentro de los aspectos de seguridad destacan la evaluación toxicológica, la seguridad para el aplicador, la evaluación de los residuos alimentarios en el caso de los animales de abasto, y la evaluación de los riesgos ambientales.

La relevancia de la evaluación ambiental cobra cada día más importancia, y se mejora con nuevos avances científicos. Los riesgos ambientales más importantes incluyen tanto los aspectos asociados a la resistencia a los antimicrobianos como los riesgos ecotoxicológicos de determinados grupos de fármacos, entre los que destacan los antiparasitarios. El complemento a las guías y evaluaciones europeas es la responsabilidad de incorporar los riesgos ambientales como un punto

adicional en el análisis beneficio/riesgos tanto en el registro como en la prescripción facultativa.

La Ley 29/2006 incluye la evaluación de riesgos ambientales como complemento a las de seguridad para paciente, aplicadores y consumidores, y confiere a los profesionales sanitarios la responsabilidad de esta evaluación. De hecho en su Artículo 37 señala claramente que se exigirá prescripción veterinaria para dispensar al público aquellos medicamentos respecto de los que los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios al medio ambiente. Esta decisión debe basarse en criterios beneficio/riesgos lo que exige al veterinario conocer y aplicar los principios básicos para realizar una evaluación de riesgos ambientales de los medicamentos que prescribe. Además, también se incluyen los riesgos ambientales en la farmacovigilancia.

Para poder implementar correctamente estas nuevas obligaciones, se precisa: transferencia tecnológica, transferencia de la información, formación de los profesionales sanitarios, incorporación en los planes de estudio, actividades desde las organizaciones colegiales, asociaciones profesionales, etc.

SALUD PÚBLICA

En el pasado, las evaluaciones de los riesgos de las sustancias químicas para la salud humana se centraron fundamentalmente en los riesgos laborales de los trabajadores expuestos a sustancias peligrosas y principalmente a las cancerígenas. Sin embargo, la preocupación se fue extendiendo a los contaminantes alimentarios y más recientemente a los contaminantes ambientales, entrando directamente en el campo de la salud pública.

Uno de los aspectos más relevantes y que conecta en ámbito alimentario con el ambiental está en aquellos compuestos que, convertidos en contaminantes ambientales, tienen la capacidad de acumularse a través de las cadenas alimentarias. La preocupación inicial se centró en los denominados COPs (o contaminantes orgánicos persistentes), que

son transportados a largas distancias, pero la preocupación se ha extendido a aquellas sustancias que cumplen tres condiciones complementarias, persistencia, potencial de bioacumulación y toxicidad, y que por ello han recibido la denominación de PBTs.

La emisión de estas sustancias al medio ambiente debido a la actividad industrial, su presencia en productos de consumo o durante la gestión de residuos presenta unos riesgos ambientales a largo plazo difíciles de cuantificar, lo que ha justificado la adopción de medidas de control normativo basadas fundamentalmente en la minimización de la emisión ambiental. Una vez en el medio ambiente, la combinación de su persistencia y potencial de bioacumulación hace que estas sustancias se bioacumulen en las cadenas tróficas representando un riesgo fundamentalmente para los predadores de alto nivel. Dentro de este proceso ambiental, el desarrollo tecnológico ha creado nuevas situaciones particularmente relevantes. De hecho, los primates ocupan en general una posición intermedia dentro de estas cadenas alimentarias, pero los seres humanos hemos creado, a través del desarrollo agrícola, unas cadenas agroalimentarias paralelas. La reutilización de residuos como fertilizantes, y principalmente los compostados a partir de lodos de depuradoras y de la fracción orgánica de residuos sólidos urbanos, así como los residuos ganaderos, crean nuevos ciclos de bioacumulación de origen tecnológico, ya que los posibles PBTs pueden pasar del suelo agrícola a los alimentos, y con un ciclo de bioacumulación adicional en los animales de abasto, llegan a los seres humanos a través del alimento, y vuelven otra vez a los suelos con la valorización agrícola de estos residuos. Obviamente, hay beneficios evidentes en la valorización de los residuos, lo que nos lleva de nuevo a la necesidad de realizar valoraciones complementarias integradas de riesgos y beneficios, de cara a establecer las medidas de control adecuadas.

NUEVOS RETOS CIENTÍFICOS

El paradigma de evaluación de riesgos de las sustancias químicas desarrollado en los años 1980s e incorporado actualmente en el marco normativo se basa fundamentalmente en evaluaciones independientes de los riesgos de cada sustancia. Para aquellos casos en los que existe

una exposición simultánea y conjunta a una combinación o mezcla de sustancias, se han desarrollado metodologías científicas para la evaluación de los efectos combinados, que se basan fundamentalmente en la adaptación de los principios desarrollados por la farmacología. Los casos mas sencillos son aquellos para los que se puede asumir efectos aditivos ligados a un mismo mecanismo de acción, o efectos independientes cuando los mecanismos de acción son diferentes y no están conectados; para ambos casos se han desarrollado modelos matemáticos que permiten realizar estimaciones cuantitativas del efecto esperado en el caso de exposiciones conjuntas. La complejidad es mayor cuando existen interacciones entre las moléculas que dan lugar a efectos de sinergia con potenciación o de antagonismo.

Estas metodologías son suficientes para cuantificar el riesgo global en aquellos casos en los que los riesgos se pueden asociar a unas pocas sustancias identificadas, como ocurre en muchos casos de evaluaciones en el ámbito de los riesgos laborales o en ecosistemas que reciben una emisión directa de un vertido industrial. Sin embargo, la metodología actual esta muy lejos de resolver el problema integral de la evaluación de riesgos a largo plazo debidos a las exposiciones simultáneas y consecutivas a miles de sustancias químicas diferentes. Como comentábamos en las secciones anteriores, son varios miles de sustancias las que se fabrican y comercializan en la Unión Europea, y que debido a emisiones regulares o accidentales pueden terminar como contaminantes ambientales. Hasta ahora, la información disponible sobre la toxicidad, ecotoxicidad y comportamiento ambiental de estas sustancias era muy limitada, pero gracias a los esfuerzos de la Unión Europea y de otros países se han creado bases de datos que contienen información sobre miles de estas sustancias. A nivel mundial, destaca la creación del llamado «eChemPortal», una iniciativa gestionada por la OECD que combina 24 grandes bases de datos: europeas, norteamericanas, canadienses, japonesas, australianas, neozelandesas y de la propia OECD. Entre ellas, destaca la creada por el Reglamento REACH y gestionada por la ECHA, que ya contiene cerca de 8.000 sustancias y se espera supere las 30.000.

La disponibilidad de esta enorme cantidad de información está creando nuevos retos científicos en el campo de la evaluación de ries-

gos de sustancias químicas. El objetivo último sería poder realizar una evaluación de riesgos integrales del conjunto de sustancias químicas a las que una persona o un ecosistema pueden estar expuestos, e incluso poder realizar evaluaciones alternativas comparando los riesgos asociados a diferentes opciones. En las evaluaciones simplificadas focalizadas en una única sustancia las valoraciones se centran fundamentalmente en la supresión del riesgo concreto de la sustancia o en la comparación de riesgos y beneficios. Pero la realidad es mucho más compleja, y en general, y sobretodo cuando se consideran los riesgos asociados con exposiciones a largo plazo, cualquier sustitución, cambio en las condiciones de uso, medida de gestión de riesgo, etc., de una sustancia va a estar asociada con cambios en la exposición a otras sustancias y por ello en los riesgos asociados.

La complejidad aumenta todavía más en el caso de las evaluaciones de riesgos ambientales, incluidos los seres humanos expuestos a través del medio ambiente, ya que a la incertidumbre asociada a cualquier estimación de riesgos, debemos añadir el factor de variabilidad espacial y temporal en las condiciones de exposición. Esta variabilidad puede abordarse mediante estimaciones probabilísticas, por ejemplo, en la evaluación de los riesgos de un ecosistema acuático una evaluación integral exige la estimación de los riesgos asociados a todas las sustancias que potencialmente se utilicen en la cuenca hidrográfica que lo alimenta, incluyendo vertidos directos y emisiones indirectas. En estos casos, el nivel de exposición asociado a la utilización de un producto fitosanitario concreto en una parcela agrícola concreta dependerá de numerosos factores, asociados a la aplicación (p.e., producto, dosis, condiciones de aplicación), las características concretas de la zona (p.e., superficie, distancia al cauce, pendiente, tipo de suelo, erosionabilidad), las condiciones ambientales durante y tras la aplicación (p.e., intensidad y dirección del viento, humedad relativa, episodios de lluvia y su intensidad) y las condiciones del ecosistema diana (p.e., status y nivel de alteración, factores ecológicos de redundancia y tolerancia/resistencia a los cambios, papel de las especies más sensibles, posibilidades de recuperación y recolonización). Aunque es imposible realizar una estimación cuantitativa concreta cada uno de estos parámetros, es posible sin embargo realizar estimaciones probabilísticas de cada uno de ellos. Por ejemplo, en función de las necesidades agronómicas se puede estimar

el tipo de productos que se pueden aplicar en cada época del año, para cada producto se puede considerar el rango de aplicación y determinar una función de distribución de los valores dentro de ese rango, se pueden estimar además las condiciones edáficas y agrícolas en función de la distribución de las mismas en la zona geográfica, y predecir las condiciones ambientales a partir de datos históricos de la zona. El siguiente paso sería combinar todas estas distribuciones en una función probabilística única que cuantifique la probabilidad de que se de cada conjunto de posibilidades y por tanto un nivel de exposición concreto. Estos niveles de exposición deben posteriormente relacionarse con consecuencias concretas para el ecosistema, para poder realizar evaluaciones integrales, no es suficiente con utilizar las técnicas tradicionales de bajo nivel basadas en el peor caso posible, sino que se precisa realizar estimaciones reales de las relaciones concentración/dosis-respuesta.

Las evaluaciones de riesgos de alto nivel están orientándose para cubrir este nivel de complejidad. Sin embargo, el conocimiento científico actual no es capaz de abordar evaluaciones de esta complejidad para evaluaciones simultáneas y combinadas de los varios miles de sustancias a las que puede estar potencialmente expuesto cada ecosistema. Y la misma situación es aplicable en el caso de estimaciones complejas realistas de riesgos ambientales para la salud.

Para poder abordar estas evaluaciones se precisa desarrollar nuevos modelos conceptuales y paradigmas de evaluación de riesgos que manejen miles de combinaciones de millones de datos interrelacionados. Esta posibilidad era prácticamente impensable hace solo unos años pero conforme se genera y publica la información y datos básicos se va convirtiendo en viable. La aproximación puede ser similar a la de las ciencias ómicas, y terminar desarrollándose como una nueva disciplina asociada, la riesgómica, que permita realizar evaluaciones y estimaciones realistas para cada grupo de población y región, e incluso en un futuro, para cada ciudadano y ecosistema concreto. Estos desarrollos permitirían satisfacer la demanda social cada vez mayor de información sobre los riesgos asociados al uso de sustancias químicas peligrosas, y desarrollar metodologías que, asociadas a estrategias de comunicación de riesgos, permitan que cada ciudadano pueda tomar sus propias decisiones y que

estas estén basadas en la transmisión de los resultados en forma útil y comprensible.

CONCLUSIONES

Desde finales del siglo XX, las evaluaciones de riesgos de sustancias químicas se han incluido en el marco normativo como la mejor herramienta disponible para la toma de decisiones. Aunque se han producido avances espectaculares en lo que respecta a la metodología, el paradigma básico de estas evaluaciones no se ha modificado en las últimas décadas. Sin embargo, los nuevos requerimientos normativos que exigen la generación y diseminación masiva de información están cambiando tanto las posibilidades como las prioridades y necesidades.

La contribución de la comunidad científica es fundamental ya que se precisan nuevos paradigmas y modelos conceptuales que permitan realizar evaluaciones de riesgos basadas en la utilización conjunta de millones de datos. La aproximación científica podría ser semejante a la de las ciencias ómicas, e incluso crear una nueva disciplina, la riesgómica, que ofrezca evaluaciones reales de la magnitud y probabilidad de los efectos adversos potencialmente producidos por la exposición simultánea y sucesiva a varios miles de sustancias.

Esta labor requiere un esfuerzo multidisciplinar en el que no debería faltar la contribución de las ciencias veterinarias. Como se presenta en este trabajo, existe una conexión directa entre la evaluación de los riesgos ambientales de las sustancias químicas en el marco normativo, y la protección de la sanidad ambiental, la sanidad animal y la salud pública en aspectos de interés directo para la profesión veterinaria.

REFERENCIAS

ARNOT, J.A.; MACKAY, D. (2008): «Policies for chemical hazard and risk priority setting: can persistence, bioaccumulation, toxicity, and quantity information be combined?» *Environ Sci Technol.* 42: 4648-4654.

- EMA (2012): *Reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products*. EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010, London.
- FERNÁNDEZ, F.; M.V. PABLOS; y J.V. TARAZONA, editores (2000): *Globalización medioambiental. Perspectivas agrosanitarias y urbanas*. Servicio de Publicaciones. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Madrid.
- KENDALL, R.J. (2010): *Wildlife Toxicology: Emerging Contaminant and Biodiversity Issues*. CRC Press.
- LISS, M.; BROWN, C.; DOHMEN, P.; DUQUESNE, S.; HART, A.; HEIMBACH, F.; KRUEGER, J.; LAGADIC, L.; MAUND, S.; REINERT, W.; STRELOKE, M.; TARAZONA, J.V. (editors) (2005): *Effect of pesticides in the field*. EU and SETAC Europe Workshop. SETAC-Europe publisher.
- MACEDO-SOUSA, J.A.; SOARES, A.M.; TARAZONA, J.V. (2009): «A conceptual model for assessing risks in a Mediterranean Natura 2000 Network site». *Sci Total Environ* 407: 1224-1231.
- NRC (1983): *Issues in Risk Assessment*. Nacional Academy Press, Washington D.C.
- NRC (2009): *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*, Nacional Academy Press, Washington D.C.
- NRC (2012): *Exposure Science in the 21st Century: A vision and a strategy*. Nacional Academy Press, Washington D.C.
- PUGH, D.M.; J.V. TARAZONA (editors) (1998): «Regulation for Chemical Safety in Europe: Analysis, comment and criticism». *Environment and Policy Series*, Volume 15. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht/Boston/London. 210 pp.
- SCHER, SCCS, SCENIHR (2012): *Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*. European Commission, Brussels.
- SCENIHR, SCHER, SCCS (2012): *Preliminary report on Addressing the New Challenges for Risk Assessment*. European Commission, Brussels.

SSC-EU (2003): *The Second Report on Harmonisation of Risk Assessment Procedures*. Scientific Steering Committee. European Commission, Brussels.

USEPA (1998): *Guidelines for Ecological Risk Assessment*. EPA/630/R-95/002F. Washington D.C.

WALKER, C.H.; SIBLY, R.M.; HOPKIN, S.P.; PEAKALL, D.B. (2012): *Principles of Ecotoxicology*, Fourth Edition. CRC Press.

ENZIMAS EN ALIMENTACIÓN AVIAR: NOVEDADES Y APLICACIÓN PRÁCTICA

DR. RICARDO MARTÍNEZ-ALESÓN SANZ

Poultry Project Manager. DSM Nutritional Products

*Profesor Asociado del Departamento de Sanidad Animal
de la Facultad de Veterinaria de la UCM*

7 de mayo de 2012

La avicultura es una de las producciones ganaderas con mayor desarrollo tecnológico y productivo. En la actual situación económica juega un papel trascendental para la producción de alimentos de alto valor nutritivo muy apreciados por los consumidores. Esto no habría sido posible sin el desarrollo, evolución y selección genética de las estirpes de aves de alta producción, con una correcta alimentación, manejo y sanidad adecuados.

Ante la demanda, por parte de la sociedad, de realizar una «producción ganadera sostenible», el aprovechamiento de los nutrientes, del alimento que consumen las aves, es fundamental ya que: los recursos son limitados, la protección medioambiental lo exige, las emisiones, la contaminación, la huella de carbono, han de reducirse, y es una exigencia para preservar las condiciones de bienestar animal.

La alimentación supone el mayor coste (65-70%) en cualquier producción ganadera. El sistema digestivo de las aves de alta producción

es limitado y no es capaz de aprovechar todos los nutrientes, desperdiándose parte de su valor nutricional.

El desarrollo de enzimas para su aplicación en alimentación animal, ha supuesto uno de los mayores avances tecnológicos. La aplicación de enzimas en alimentación aviar, sus nuevos desarrollos y su constante mejora en eficiencia, son imprescindibles para cumplir estas exigencias.

Hoy día es inviable la producción aviar sin la utilización de enzimas en sus alimentos.

El mayor reto de los nutricionistas es preparar dietas de alto valor nutritivo, capaces de cubrir las necesidades nutricionales para la correcta fisiología, crecimiento, mantenimiento y reproducción de las aves, facilitando en todo momento la digestibilidad de nutrientes.

Como hemos citado, una de las deficiencias de las aves de producción, se encuentra es su sistema digestivo, que sumado a la alta demanda de nutrientes y a los «factores antinutricionales» que tienen ciertas materias primas, hacen de los problemas y patologías digestivas, uno de los mayores hándicaps para conseguir la máxima productividad.

Las enzimas para alimentación animal, comenzaron a experimentarse hace años, pero no fue hasta la década de los noventa, cuando comenzaron a utilizarse de forma generalizada para la alimentación aviar. Las carbohidrasas, fueron las primeras. De los factores antinutricionales que mencionábamos, la fibra vegetal, los β -glucanos, arabinosilanos, pentosanos, almidones, que contienen los cereales, impiden la correcta, o máxima asimilación de muchos nutrientes.

FORMULACIÓN CON ENZIMAS

Para su aplicación en alimentación aviar disponemos de: carbohidrasas (beta-glucanasas, xilanasas, pectinasas, celulasas, amilasas), fitasas y proteasas.

Hace unos años era impensable alimentar a las aves de producción con cereales, como trigo o cebada, en las proporciones en las que lo hacemos ahora. Y no hemos de olvidar que estos son los cereales que mayoritariamente producimos.

El objetivo es conseguir manejar y aplicar de forma racional dada una de estas enzimas, para que sean efectivas mejorando la eficiencia alimentaria y en consecuencia obtener mayor aprovechamiento y digestibilidad de los nutrientes, para así reducir el coste de la alimentación y la excreción de sustancias como nitrógeno y fósforo al medio ambiente.

Estas sustancias se pueden aplicar con distintos criterios en formulación, ya que todas ellas tienen unos efectos primarios y otros secundarios, o «colaterales» que debemos conocer.

Son varias las enzimas disponibles que tienen un efecto directo sobre un sustrato. Estas enzimas van a actuar como catalizadores, de procesos metabólicos, mejorando la digestibilidad de los nutrientes:

Son varias las enzimas disponibles que tienen un efecto directo sobre un sustrato. Estas enzimas van a actuar como catalizadores de procesos metabólicos, mejorando la digestibilidad de los nutrientes:

- (1) Liberando los nutrientes ligados a sustancias insolubles que impiden su absorción y digestión (ejemplos: β -glucanasas, xilanasas y fitasas); y
- (2) Actuando directamente sobre los nutrientes, favoreciendo su digestión y metabolismo, como por ejemplo las proteasas.

Como el modo de acción de cada una de las enzimas es distinto, para conseguir el máximo beneficio deberemos emplearlas en formulación de forma combinada, cuidadosa y racional, en función de la dieta y sus nutrientes.

Las enzimas pueden actuar de forma directa o indirecta sobre los nutrientes, ejerciendo su actividad primaria o principal sobre el sustrato, así como otras actividades secundarias, liberando o facilitando el acceso a nutrientes que se encuentran ligados a moléculas o fibras insolubles, reduciendo así el gasto energético requerido para los procesos digestivos y metabólicos.

Es crucial manejar estos conceptos y conocer cada una de las actividades de las enzimas empleadas, de forma individual o cuando se aplican en combinaciones enzimáticas, y así poder obtener el correcto valor nutricional.

Las enzimas tienen una actividad primaria y actividades secundarias:

Actividad Primaria Sobre:	Proteína	Energía	Minerales
Fitasa			
Enzimas para PNA			
Aamilasa			
Proteasa			

¿Cómo valorar las enzimas en formulación de piensos?

Se pueden contemplar varias alternativas:

1. No aplicar a las enzimas valores nutricionales en la fórmula, no considerar las mejoras nutricionales o lo que es lo mismo lo que conocemos «vulgarmente» como administrar las enzimas «a mayores» en fórmula. Suponerles estos beneficios digestivos, incrementando el coste de la fórmula, mejoraría el rendimiento productivo de las aves.
2. Al suplementar con enzimas, considerar el rendimiento y beneficio productivo que vamos a obtener y reducir las especificaciones nutricionales de los piensos, reduciendo o amortiguando su coste. Ésta sería una opción que permitiría reducir el coste de alimentación, pero técnicamente poco precisa para conseguir mantener los rendimientos productivos. Y con el riesgo añadido de que la fórmula no esté equilibrada.
3. Aplicar valores nutricionales sobre las materias primas o ingredientes sobre los que actúan las enzimas, mejorando su digestibi-

lidad. Se trata de aplicar estas mejoras digestivas en la valoración de los nutrientes y valorar las mismas en la matriz de formulación con un «Factor de Incremento de la Digestibilidad» —el valor DIF (digestive improvement factor)— de acuerdo con el nivel de inclusión enzimático y respetando unos márgenes de seguridad.

4. Dando a cada enzima unos valores nutricionales —un «valor de matriz»—, siempre teniendo en cuenta el nivel de incorporación ya que el efecto no es lineal. Su eficacia puede ser variable en función de la especie —gallinas/pavos— pero también puede ser variable, en función de la edad (pollitos/ gallinas).

5. Aplicar un método específico en cada caso, bajo un buen criterio, con una correcta combinación enzimática y una aplicación racional del conjunto de enzimas para cada caso y situación, siempre será la mejor opción.

APLICACIÓN DE CARBOHIDRASAS EN LA FORMULACIÓN DE PIENSOS

La aplicación de enzimas para mejorar la digestibilidad de polisacáridos no amiláceos tiene un efecto directo sobre la disponibilidad de nutrientes —energía, proteína, etc.—, por lo que es conveniente ajustar los niveles nutricionales para equilibrar los nutrientes de la fórmula.

Esto implica una reducción directa del coste en formulación, manteniendo o mejorando los rendimientos productivos de las aves. Esta reducción del precio final cubre el coste de las carbohidrasas administradas. Y éste ha sido el éxito en el empleo de estos productos. Además, facilita la inclusión de materias primas fibrosas, que de no ser por estas enzimas provocarían graves problemas digestivos a las aves (disbiosis) La formulación con carbohidrasas permite aplicar el factor DIF antes citado, considerando un incremento en el valor energético de los cereales.

Esta mejora de digestibilidad es también aplicable a la digestibilidad de la proteína y aminoácidos. Las carbohidrasas son enzimas empleadas en la alimentación de las aves, principalmente para reducir el efecto antinutricional de la fibra de los cereales y leguminosas. Los cereales tienen un alto contenido en fibra, β -glucanos y xilanos que impiden que ciertos nutrientes —energéticos y proteicos— puedan ser asimilados por las aves.

Las carbohidrasas son enzimas que mejoran la digestibilidad de los polisacáridos no amiláceos (NSP) al romper la pared celular de los mismos, permitiendo que se liberen los nutrientes que sin estas enzimas no serían «disponibles» o digestibles para las aves, y haciendo que estos nutrientes se puedan digerir en el intestino. Además permiten que otras enzimas endógenas y/o suplementadas puedan acceder a los nutrientes, con lo que se consigue una doble acción enzimática.

APLICACIÓN DE FITASAS

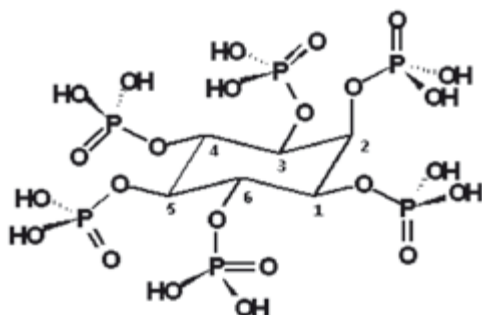
El fósforo es un nutriente fundamental para las aves.

Las fitasas facilitan su metabolismo. Entre otras funciones, es la principal fuente de energía para innumerables procesos metabólicos (ATP/ADP).

El fósforo es un mineral esencial, muy valioso en la actualidad y por otro lado perjudicial o contaminante para el medio ambiente. Se encuentra tanto en minerales animales como en vegetales, pero en distintas formas.

El fósforo de los vegetales se encuentra en forma inorgánica en pequeña proporción y la mayor parte se encuentra ligado al ácido fítico que contiene aproximadamente un 28% en forma de radicales de ácido fosfórico; estos radicales tienen afinidad por diversos cationes, como Fe, Ca, Cu, Zn, citados en orden decreciente de afinidad (Erdman, 1979; Pointillart, 1994).

Fitato:



El fitato es un compuesto muy rico en fósforo (6 unidades), que no son aprovechadas por las aves si éstas no disponen de fitasas.

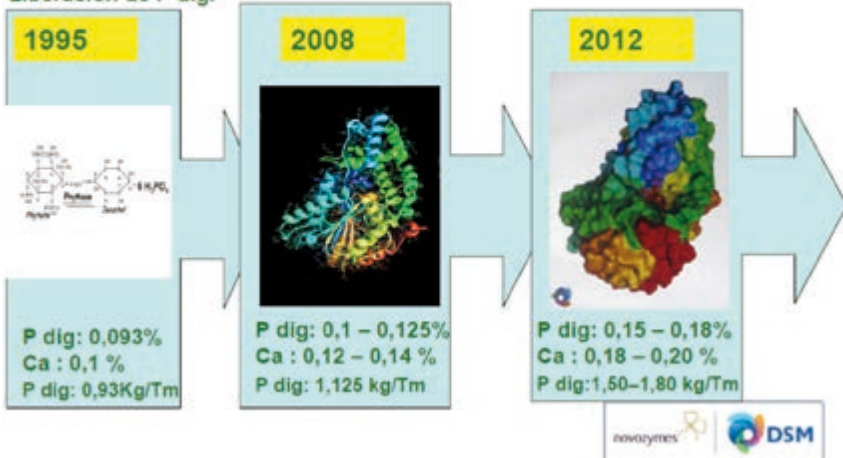
Las fitasas han ido evolucionado y mejorando su actividad, mejorando su capacidad para la liberación de fósforo fítico de los cereales.

Las primeras fitasas comercializadas para aves en la primera parte de la década de los años noventa tenían una capacidad de liberación de fósforo digestible de 0,80 kg/Tm. Pero desde entonces se han ido desarrollando enzimas más eficaces.

FITASAS EN FORMULACIÓN DE PIENSOS:

La evolución de las Fitasas

Liberación de P dig.



Las fitasas de tercera generación que comienzan a emplearse este año, son capaces de liberar más fósforo fítico.

Pero para considerar una fitasa «eficaz» no sólo ha de ser capaz de liberar el fósforo fítico *per se*, sino que ha de ser capaz de liberarlo *in vivo* en el animal, en las condiciones habituales de producción.

Las enzimas pueden perder su estructura, como cualquier proteína, si no se encuentran correctamente formuladas, y se les confiere un alto grado de protección para que no pierdan su actividad por la acción de: el tiempo, la temperatura, la presión, la humedad, la luz, el contacto con ciertos metales, ácidos/bases, sales, desinfectantes, antimicrobianos, el ambiente intestinal y pH.

Todos estos elementos nos los encontramos en las condiciones habituales de producción de piensos, por lo que las enzimas *per se* en su estado puro... no pueden ser aplicadas en alimentación animal si no les conferimos un alto grado de protección frente a estas situaciones.

Para que las enzimas sean activas, además de superar estos factores, han de llegar a su «punto de encuentro» con el sustrato en cantidad suficiente, por lo que la cantidad y la dosificación aportada han de ser suficientes.

APLICACIÓN DE PROTEASAS

Las proteasas son enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas. Se sintetizan y se encuentran de forma natural en el sistema digestivo interviniendo en la digestión de las proteínas, facilitando su degradación, absorción y metabolismo.

La suplementación con proteasas de las dietas de pollos aumenta el valor nutricional de gran variedad de proteínas, complementando la actividad de las enzimas digestivas como la pepsina, tripsina y otras proteasas pancreáticas.

Las estirpes de aves de crecimiento rápido tienen una conformación cárnica importante y una elevada proporción de masa muscular

«carne noble» de pechuga y muslos, que además esta formada por proteína de alta calidad, de alto valor nutritivo, muy digestible y apreciada por los consumidores.

La rentabilidad y calidad de la carne de estas aves está basada en la calidad de su alimentación y la cantidad y calidad de la proteína ingerida.

Los requerimientos nutricionales, fundamentalmente en lo que se refiere a la proteína y los aminoácidos esenciales de alta calidad, son cada vez más exigentes y limitados. Principalmente por el limitado uso de materias primas proteicas disponibles para la alimentación animal y la desventaja que supone la baja digestibilidad de la proteína de estas materias primas.

Por estos motivos, aumentar la digestibilidad de la proteína, con la ayuda de enzimas que catalicen su metabolismo va a suponer: (1) Obtener un mayor aprovechamiento de la proteína ingerida; (2) Poder trabajar con dietas más bajas en proteína bruta; (3) Mejorar la fisiología intestinal al reducir factores antinutricionales; (4) Reducir la excreta de nitrógeno a la cama y al medio ambiente; (5) Reducir la ingesta de agua de las aves; (6) Mejorar la calidad de las deyecciones de los pollos; (7) Mejorar la calidad de la cama; (8) Mejorar el confort y bienestar de los animales; (9) Aumentar su rendimiento productivo; y (10) Reducir lesiones cutáneas y mejorar la calidad de la canal. Y lo más importante... la satisfacción del avicultor.

RESUMEN

El objetivo de manejar y aplicar de forma racional las enzimas, es conseguir mejorar la eficiencia alimentaria y en consecuencia, reducir el coste de la alimentación.

La combinación de efectos enzimáticos resulta positivo, si las enzimas utilizadas tienen distintos «modos de acción».

Pero... ¿Tienen las enzimas un efecto «aditivo»?

Para responder a esta pregunta es importante conocer bien cada una de ellas, la cantidad que empleamos, su grado de protección, su modo de acción, el medio y el sustrato sobre el que actúan.

Analizando cada uno de estos puntos, nos damos cuenta de que ¡no se puede generalizar!

Tendremos que analizar las distintas posibilidades, algunas combinaciones enzimáticas tienen un efecto aditivo ($a + b = ab$), pero otras no, o pueden tener un valor aditivo de bajo nivel ($a + b = 1/2ab$), o un efecto sinérgico si se potencia su acción ($a + b = AB$) o incluso hay combinaciones enzimáticas con un efecto exponencial ($a + b = A^B$), y otras pueden tener un efecto negativo o de pérdida de actividad ($a + b = 0$).

De aquí la importancia de conocer cada una de las enzimas empleadas, su dosificación y su efecto conjunto.

El beneficio económico y productivo que podemos conseguir con la aplicación racional de las combinaciones enzimáticas es fundamental en la situación actual de costes de materias primas y exigencias productivas.

Con estos medios, hemos de considerar la formulación de piensos para las aves bajo «un planteamiento holístico». Considerando la formulación como parte de un todo, que es la producción aviar.

Esta formulación ha de ser diseñada, integrada y dirigida al tipo de ave que queremos alimentar, bajo nuestras propias condiciones de manejo y tipo de explotación. Considerando también los nutrientes de las materias primas de las que disponemos y aprovechando su máxima digestibilidad, con una correcta combinación enzimática aplicada bajo nuestras propias condiciones de fabricación.

¿CARNE PARA TODOS?

PROF. DR. ANTONIO MUÑOZ LUNA

*Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria.
Universidad de Murcia*

21 de mayo de 2012

ABSTRACT

At present a change in the food and agriculture sector is being produced, connected with a substantial change in the perceptions of the consumer. The excess and animal origin products offering variety and the increase of the level of information and culture of the consumer has carried to this to demand, besides unavoidable qualities as the eating security, ethical-social values added such like the scrupulous respect to the protection and environmental conservation or the respect of the welfare of the animals during the productive process.

Consequently, the form to produce the food of animal origin should suffer a deep transformation to be harmonized with the dynamics of the demand of food for the first world. That transformation should be confronted as a challenge.

One of the fundamental concepts of the «new order» that arises of this school of thought is the approach of all these challenges under the criterion of «multiple problems... multiple solutions». For it is nec-

essary the creation of multidisciplinary teams where biological criteria with projects engineering criteria live together and we can accede to coherent modelings with this new setting where the products production guarantee for human consume cannot renounce the unavoidable conservation of the different ecosystems. Without doubt, the bases to confront this challenge are:

- Description of the setting: Both, the animal origin protein production sector as well as the potential consumer of the first world.
- Grouping: of areas of diverse knowledge (Veterinary, Engineering, Nutrition and Dietetic, Technology of Food...) to be able to face the future and present requests.
- Proactivity: to present new solutions to new and old problems.

Keywords: security in food products, environmental protection, animal welfare, intensive production, animal protein.

RESUMEN

Actualmente se está produciendo un cambio en el sector agro-alimentario, ligado a un cambio substancial en las percepciones del consumidor. El exceso y variedad de oferta de productos de origen animal y el aumento del nivel de información y cultura del consumidor ha llevado a éste a demandar, además de cualidades irrenunciables como la seguridad alimentaria, valores añadidos ético-sociales tales como el respeto escrupuloso a la protección y conservación medioambiental o el respeto del bienestar de los animales durante el proceso productivo.

En consecuencia, la forma de producir los alimentos de origen animal debe sufrir una profunda transformación para armonizarse con la dinámica de la demanda de alimentos para el primer mundo. Transformación que debe afrontarse como un reto.

Uno de los conceptos fundamentales del «nuevo orden» que surge de esta corriente de pensamiento es el abordaje de todos estos retos bajo

el criterio de «múltiples problemas... múltiples soluciones». Para ello es necesaria la conformación de equipos multidisciplinares donde convivan criterios biológicos con criterios de ingeniería de proyectos y podamos acceder a modelizaciones coherentes con este nuevo escenario donde la garantía de producción de productos destinados al consumo humano no puede renunciar a la conservación irrenunciable de los diferentes ecosistemas. Sin duda, las bases para afrontar este reto son:

- Descripción del escenario: Tanto del sector de producción de proteína de origen animal como del consumidor potencial del primer mundo.
- Agrupamiento: de áreas de conocimiento diversas (Veterinaria, Ingeniería, Nutrición y Dietética, Tecnología de Alimentos...) para poder encarar los requerimientos actuales y futuros.
- Proactividad: plantear soluciones nuevas a problemas antiguos y nuevos.

Palabras clave: seguridad alimentaria, protección ambiental, bienestar animal, producción intensiva, proteína animal.

1. INTRODUCCIÓN

Explorando conceptos

Cuando intentamos armonizar líneas de pensamiento, puntos de vista e intereses profesionales dirigidos a la producción de alimentos de origen animal en este mundo globalizado, todos coincidimos en la necesidad de comenzar a entender y/o, al menos, conocer la forma de pensar del potencial «consumidor» de alimentos de origen animal; aprender a entender sus prioridades e inquietudes y así poder llegar a construir un nuevo escenario que satisfaga la verdadera demanda integral de consumidor, sin caer en el tópico de confundir deseos con necesidades, y consiguiendo diferenciar distintos alimentos de origen animal, ubicándolos en la onda de consumo establecida en el primer mundo (>15.000 \$ de renta anual *per capita*), donde los ritmos de adecuación

al perfil psicológico del consumidor son vertiginosos (por ejemplo, electrónica, telefonía móvil...) y los alimentos no deben sustraerse de esta realidad, máxime cuando han dejado de ser una prioridad económica en su peso relativo de la distribución del gasto de un individuo del primer mundo.

Con esta composición de lugar elaboramos el inventario que permitiera hacer convivir conceptos claros ya establecidos juntos a esta nueva corriente de pensamiento en el área de la Producción Animal y, que todo esto nos llevara a definir lo que pretendemos dar a conocer como el «nuevo orden zootécnico», cuya primera definición sería: «El nuevo orden zootécnico se define como la creación del escenario adecuado para la producción de alimentos de origen animal destinados al consumo en el primer mundo, armonizando todo un conjunto de subáreas de conocimiento que adecuan la producción a la demanda actual, resaltando tres aspectos fundamentales: seguridad alimentaria versus trazabilidad, generación y garantía de bienestar animal y protección y conservación del medio ambiente».

Hoy día, el primer mundo no se puede permitir un suministro de productos procedentes del sector primario ausentes de una planificación que garantice la perpetuación y/o mejora de los recursos naturales, así como una práctica ausente de maltrato y respetuosa hacia las especies de abasto, como legado social y cultural innegociable que debemos a las siguientes generaciones.

2. OBJETIVOS

Sobre esta base hemos diseñado el contenido del presente trabajo, con dos objetivos fundamentales: (1) Armonizar contenidos, intensificando áreas menos conocidas y procurando proporcionar una nueva visión compacta e integradora de viejos y nuevos conceptos que tendremos, como técnicos, que incorporar y aplicar en nuestras decisiones, con valentía, sin caer en el rutinario traqueteo emocional del perdedor «problema, problema, problema» para subirnos en el inquieto quehacer diario del ganador «reto, reto, reto». Esta introducción quedaría incompleta si no pusiéramos de manifiesto una serie de conceptos que

queremos que el lector se familiarice con ellos y que forma parte de este abordaje global del concepto «nuevo orden»; y (2) Inventariar y agrupar los criterios fundamentales que influyen en los tres aspectos básicos de la producción animal intensiva: seguridad alimentaria y trazabilidad, generación y garantía de bienestar animal y protección y conservación del medioambiente. Este inventario se relaciona a continuación:

- Asumir la vergonzante pero real clasificación de los mundos: Uno de los retos morales al que nos venimos enfrentando a lo largo de la historia de la humanidad es, sin lugar a dudas, el hecho de dejar morir de hambre a un porcentaje significativo de la población mundial sin que esta cuestión se haya convertido en una prioridad nunca. Además, estos desequilibrios han sido óbice para establecer un «ranking» de riquezas y miserias que ubica a los hombres del planeta Tierra en mundos clasificados: Primer Mundo, Países en desarrollo y Tercer Mundo, donde, sin lugar a dudas, la percepción sobre los alimentos es muy diferente. En este sentido, la extrema abundancia de alimentos existente en el primer mundo configura un escenario de competitividad y diferenciación entre productos ausente en otras situaciones socioeconómicas. A nosotros nos ha tocado el privilegio de desarrollar nuestro trabajo en el lado del primer mundo, donde el reto es ocupar una plaza diferenciada en la oferta de alimentos de origen animal. Este desarrollo, esperamos, tenga igualmente su repercusión a otros niveles mediante la generación de conocimientos que permitan producir más y mejor en cualquier parte del mundo y evitar errores medioambientales y éticos en países en vías de desarrollo, tales y como se cometieron antaño en el primer mundo.

- No confundir deseos con necesidades: a veces, el hecho de querer diferenciarnos continuamente del prójimo no lleva a borrar la estrecha línea que separa el deseo (como nos gustaría que fueran las cosas) con la necesidad (como deben ser las cosas para cumplir un nivel establecido). Esto puede tener consecuencias nefastas en la estructura económica de un proceso de producción, en nuestro caso, de alimentos de origen animal, llevándonos a una situación de pérdida de competitividad y finalmente a estar fuera del mercado.

- Influir sobre oferta alimentaria y su adaptación al perfil socio-cultural del consumidor: Actualmente, el exceso de oferta, el incremento

de poder adquisitivo y el cambio sustancial en el acontecer diario de la vida moderna ha determinado una oferta alimentaria muy amplia e informada, que pretende satisfacer a un consumidor con poco tiempo para dedicar a su alimentación (principalmente preparación) y que, a diferencia de otro tipo de consumidor, el hecho de comer es algo estrictamente social y, bajo ningún concepto, prioritario. En este sentido se da la paradoja de la aparición de enfermedades exclusivas del primer mundo ligadas a la nutrición, tales como la anorexia o la bulimia, que ponen de manifiesto la pérdida de poder psicológico del hecho de nutrirse frente a otros estereotipos que configura hoy día el perfil del consumidor del primer mundo.

- Tomar como ejemplo del alimento idealizado «leche» y su desarrollo posterior «lactoderivados»: Cuando queremos analizar la evolución del conjunto de alimentos de origen animal en los que el producto viene representado práctica y exclusivamente por la materia prima debemos tomar por ejemplo la «leche» y su evolución en los últimos treinta años. La leche es un alimento «idealizado» porque sencillamente somos mamíferos y constituye la base de nuestra alimentación al principio de nuestras vidas; frente a este hecho es difícil competir y sitúa a este alimento en una situación privilegiada que le permitió un desarrollo muy interesante. Todos recordarán que la leche comienza a presentarse embotellada y con una marca detrás en la década de los sesenta y por esas fechas comienza a hablarse de un nuevo lactoderivado llamado «yogur», ya que los tradicionales «queso y mantequilla» eran entonces algo así como una forma más de conservar leche. En este tiempo, el resto de alimentos de origen animal básicos: huevos, carne y pescado estaban en pequeños establecimientos, donde la confianza se depositaba en el «huevero», «carnicero» y «pescadero» desapareciendo el «lechero» del mundo de los proveedores de alimentos. Hoy día, la leche y sus derivados «frescos de vida corta» o «elaborados de vida larga» ocupan el mayor porcentaje de exposición de cualquier distribuidor de alimentos, seguido de lejos por los «derivados» del cerdo. Pero, volviendo a la materia prima: la oferta de leches de «marca» es amplísima y la diferenciación comienza a ser el único elemento de atracción: con calcio, semidesnatada, con soja, con ácidos ω -3... Este es, en definitiva, el ejemplo a seguir por la carne fresca en general y del porcino en particular, buscado elementos diferenciadores que proporcionen algún

tipo de ventaja frente, no sólo a otras carnes sino, a toda la oferta de fuentes alimenticias de proteínas de origen animal, usando estrategias que pongan de manifiesto valores que este consumidor del primer mundo considere esenciales para la toma de sus decisiones en alimentación.

- Evitar los riesgos de la demagogia sobre la felicidad animal: Uno de los graves problemas derivados de vivir en sociedades donde la información es un «derecho» es que, a veces, se desvirtúa la realidad y se cae en el error de convertir en rutina el hecho de informar con la base de poner de manifiesto todos aquellos elementos sensacionalistas que pudieran servir de reclamo para el ciudadano, normalmente con una ausencia preocupante de rigor científico propiciada, bien es cierto, en una mayoría significativa de ocasiones, por manifestaciones oportunistas de la clase política, donde el afán por la notoriedad supera al rigor en el servicio público. En este sentido, y particularmente en Europa, se han generado diferentes corrientes de pensamiento, respaldadas por grupos políticos, principalmente marginales en lo que a la responsabilidad global de que un país o grupo de países funcione, y con representatividades que nunca alcanzan ni tan siquiera una minoría relevante, pero que estratégicamente han quedado ubicados en el fiel de la balanza de las decisiones y han hecho realidad la más nefasta paradoja de la democracia: el convertir en prioritario el deseo de una minoría a cambio de apoyos a una mayoría no absoluta. En fin, el objetivo de estos grupos de presión, al carecer de posibilidades de ejercer una acción de gobierno total, ha sido tradicionalmente «llamar la atención» a veces con planteamientos estrambóticos, que faltan a la verdad científica aunque gocen de ciertos apoyos, normalmente de científicos irrelevantes en el mundo de la ciencia, que buscan la notoriedad a base de participar en estas iniciativas que en el medio-largo plazo generan una pérdida de competitividad importante. Le vamos a poner un ejemplo: Las nuevas regulaciones sobre bienestar animal en la UE contienen algunos planteamientos que han sido rechazados por otros países del primer mundo (EEUU, Canadá, Australia...) y que no van a servir como argumentos para mantener barreras arancelarias altas en las negociaciones de la OMC. Consecuencia inmediata de esto será la pérdida total de competitividad del productor europeo frente a los de países terceros. Estos son, sin lugar a dudas, los riesgos de la demagogia con ausencia de responsables directos, ya que esta problemática afecta directamente sólo

a un estrato muy reducido de los ciudadanos y el resto, como ya hemos ido describiendo, tiene otras prioridades.

- Reconocer y asumir realidad de la limitación de recursos y la reacción a modo de animal herido del planeta Tierra: Otro planteamiento bien diferente es la necesidad de poner fin al posible deterioro ambiental que se pueda estar produciendo como consecuencia de la actividad ganadera en general, e intensiva en particular, tanto a nivel de producción de carne, leche, huevos y más recientemente pescado. El primer mundo tiene dos grandes responsabilidades a la hora de abordar la realidad medioambiental: la primera de ellas es poner remedio inmediato *in situ* a los deterioros que sus producciones intensivas puedan estar provocando aplicando criterios de rigor científico medioambiental basado en la implantación de una filosofía de «múltiples situaciones-múltiples soluciones» que hoy día el estado del arte del conocimiento permite establecer y los distintos ecosistemas deben ser tratados cual pacientes en un hospital, tanto terapéutica como preventivamente. La segunda es ayudar y exigir a los países en desarrollo las mismas soluciones ambientales para la producción de alimentos que quieran ir a mercados del primer mundo, garantizando así que los desarrollos intensivos utilicen el estado del arte del conocimiento generado independientemente del lugar de producción. En este caso, y por el bien de todos, la OMC debe hacer suyo el protocolo de Kyoto y ligar la política arancelaria al cumplimiento de voluntades que garanticen una acción efectiva en pro de la protección y conservación del medio ambiente.

- El compromiso social e intelectual con la sostenibilidad del entorno medioambiental: entendemos de forma unánime que tenemos un compromiso ineludible con la sostenibilidad del entorno medioambiental que rodea nuestra actividad y que en todo momento tendremos que aplicar modelos productivos no devoradores de energía y llegar a diseñar, vía desarrollo científico y transferencia tecnológica, sistemas productivos que respeten el medio ambiente con la máxima eficacia, bien sea mediante el uso racional y reutilización del agua, los ingredientes de la dieta o el diseño de instalaciones hasta la generación de energía renovable procedente del posible co-tratamiento de purines y cadáveres, de manera que producir alimentos de origen animal constituya un modelo energéticamente eficiente y donde los balances de masas y nutrientes no

lleven a superar modelos convencionales como los actuales (Figura 1) cuya baja eficacia constituye el verdadero reto ambiental a superar.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se circunscribe dentro del Proyecto: «Proyecto Nuevo Orden Zootécnico» de SELCO MC en colaboración con el Grupo de Investigación en cría, salud y reproducción porcina del Departamento de Producción Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia, vienen desarrollando entre los años 1995 y 2000 y cuyos trabajos y resultados fueron presentados en los Congresos de Lleida (2000), Murcia (2001), Barcelona (2002) y Pamplona (2003).

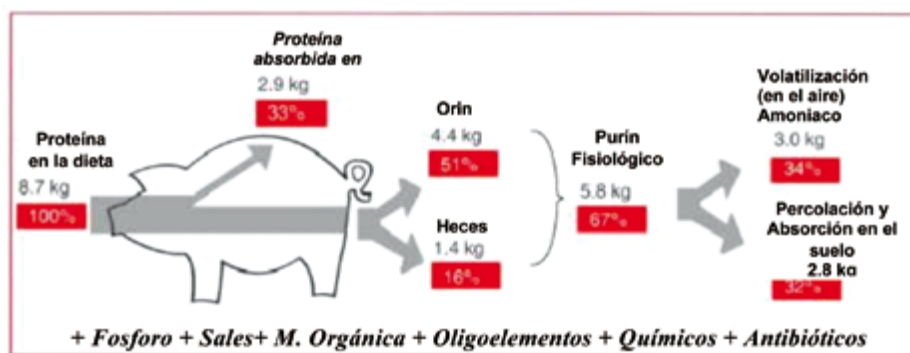


FIGURA 1. Modelo de metabolismo proteico en porcino.

Desde enero de 2004 y hasta junio de 2006 procedimos a identificar e inventariar los perfiles de los potenciales consumidores de proteína de origen animal, exigencias y carencias con el fin de trasladar esa información a la cadena primaria de producción (fabricantes de material primas y ganaderos) y cadena de transformadores (mataderos, despieces y elaboración de productos cárnicos) y exigencias de la distribución.

El perfil del consumidor del primer mundo: Retrato robot

Mucho han evolucionado las costumbres en el pasado inmediato, caracterizándose un prototipo de ciudadano del primer mundo que establece una muy diferente distribución de sus recursos y que, una vez superado con holgura el umbral de las necesidades fisiológicas inherentes a la nutrición, ha desterrado el gasto dedicado a este capítulo hacia posiciones irrelevantes en la configuración del gasto de la unidad familiar, apareciendo nuevos elementos, más prioritarios, en el interés del consumidor. En el cuadro adjunto mostramos una serie de elementos relevantes sobre la caracterización del ciudadano medio del primer mundo:



FIGURA 2. *Perfil del consumidor del primer mundo*

Sin embargo, esta variación en la distribución del gasto familiar no ha sido óbice para que el consumidor haya dejado de preocuparse por los alimentos, es más, probablemente este consumidor haya establecido un modelo diferente de exigencia que ha cambiado el flujo de «toma de decisiones» en la diferentes cadenas de producción de alimentos.

En el caso de la carne de cerdo, las Figuras 3 y 4 muestran dicha evolución:



FIGURA 3. Flujo tradicional de decisiones en la cadena de producción de carne.



FIGURA 4. Nuevo flujo de decisiones en la cadena de producción de carne.

Abordaje ético-moral de la producción de alimentos de origen animal

Otro elemento de vital interés en esta nueva concepción de la producción de alimentos de origen animal lo representa la necesidad

de implementar un abordaje ético-moral a la hora de poner en funcionamiento los nuevos sistemas de producción.

El consumidor del primer mundo es consciente y exige en los nuevos modelos tres condiciones innegociables en los alimentos de origen animal: seguridad, bienestar animal y respeto al medio ambiente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Necesidad de iniciativas sostenibles

En la Unión Europea se producen anualmente más de 170 millones de Tm de residuos ganaderos (250 millones de Tm en los EEUU, según fuentes USDA-NRCS, septiembre de 2003).

Además de los nutrientes (nitrógeno, fósforo y potasio, principalmente) y de los oligoelementos (metales pesados, básicamente óxido de zinc y sulfato de cobre), los estiércoles, purines y cadáveres de la ganadería pueden aportar al medio ambiente materia orgánica, amoníaco y sustancias volátiles, causantes de malos olores, PM's (partículas atmosféricas en suspensión) y agentes patógenos.

La moderna producción animal es un negocio sumamente complejo; y la gestión, tratamiento, depuración y valorización de sus residuos también tendrá que serlo. Conforme crece la práctica de la producción intensiva en regiones y/o comarcas concretas, con mayor urgencia precisamos alternativas eficaces en funcionamiento y asumibles económicamente para la gestión de los residuos generales y de los cadáveres en particular. La propuesta de un determinado modelo de gestión debe suponer un avance indudable en la tecnología de gestión y valorización de purines, estiércoles y otros residuos animales incluyendo los cadáveres, y evidencia la estrecha inter-relación entre producción, sanidad y bienestar animal y bonanza ambiental (ver Figura 5).



FIGURA 5. *El reto de la producción de proteína de origen animal.*

En relación a la gestión de cadáveres se precisan métodos más eficientes y rentables para su manipulación, su depuración y su disposición final, es decir, para su valorización en su conjunto (ver Figura 6).

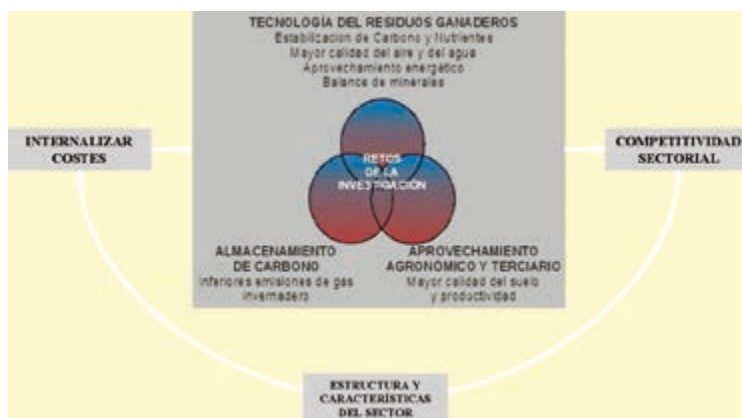


FIGURA 6. *Los retos de la investigación en tecnología de residuos animales.*

La producción de proteína animal es un proceso productivo diferente, un sistema abierto a los intercambios materiales y energéticos

con el medio ambiente; la corriente primaria (carne, leche y huevos en forma de producto acabado), no representa, sin embargo, el único flujo de materia que sale del proceso, sino que va acompañada de varias corrientes secundarias que pueden clasificarse de la siguiente forma: emisiones gaseosas, (y malos olores), partículas atmosféricas en suspensión (PM'S), vertidos hídricos provenientes de los purines y vertidos/residuos peligrosos generados a partir de los cadáveres (patógenos y vectores).

Todos ellos generados durante el proceso productivo y/o durante las operaciones de manejo, gestión y/o aplicación de las corrientes generadas (¿residuos, subproductos?); precisamente en este contexto se hace necesaria la definición de «aptitud», es decir, que corrientes secundarias del proceso de producción ganadera consideramos «residuo» y cuales consideramos «subproducto», a tal efecto la propuesta de definición de «aptitud» se refleja en la Figura 7.

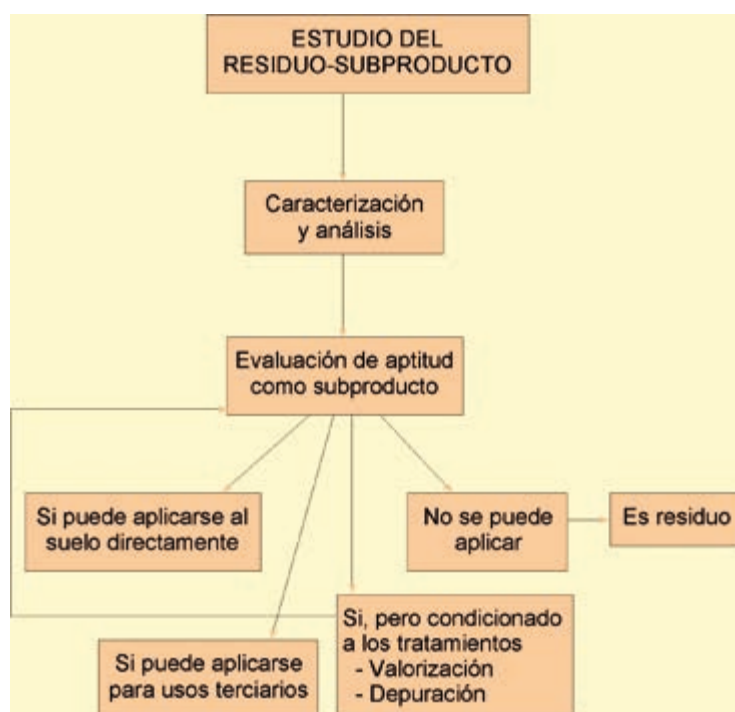


FIGURA 7. Definición de aptitud: Residuo vs. Subproducto.
Fuente: Elaboración propia según esquema (Pons, 1998).

Este esquema evidencia que el potencial impacto ambiental de la producción ganadera intensiva (como los de cualquier otro proceso productivo), puede reducirse a dos tipos de modificaciones-interacciones con el medio ambiente: (a) Modificaciones relacionadas con el aprovechamiento de determinados recursos: agua, piensos, otras materias primas y energía, que se introducen en el proceso productivo y que salen de la cadena como producto acabado (kg. carne, litros de leche, etc.); y (b) Modificaciones relacionadas con las inmisiones al medio ambiente durante la corriente primaria (proceso de cría del ganado), especialmente emisiones gaseosas y deyecciones en los propios establos y de las relacionadas con las inmisiones en las corrientes secundarias, (manejo, almacenamiento de cadáveres, estiércoles y purines, productos químicos y veterinarios utilizados y asimilados) que contienen y/o generan sustancias contaminantes o no beneficiosas, capaces de alterar el bienestar animal, la salud humana y la calidad del medio ambiente.

Estas modificaciones han sido recientemente, lo están siendo y lo continuarán siendo en el corto plazo, objeto de una progresiva y prolija normativa sanitaria y ambiental de obligado cumplimiento, que sin lugar a duda supone el mayor reto (y al tiempo la mayor oportunidad) al que se enfrenta la ganadería moderna, este esquema normativo se refleja en la Figura 8.

Aunque, al principio, la lucha contra la contaminación pasa por la aplicación de medidas y buenas prácticas antes y durante el proceso de producción ganadera, y posteriormente por la elección del sistema de valorización y/o depuración más conveniente, dicho esfuerzo debe orientarse progresivamente hacia una forma diferente de abordar el problema, esto permitirá orientar nuestras decisiones y actividades hacia un modelo de desarrollo sostenible, duradero y adecuado, (y además trazable) donde por sostenibilidad entendemos el conjunto de relaciones entre las actividades de la ganadería y su dinámica en la biosfera.

Las anteriores relaciones deben configurarse de forma que las actividades zootécnicas puedan seguir, que los individuos puedan satisfacer sus necesidades (progreso), pero que las modificaciones que se produzcan en la naturaleza por las actividades agrícola-ganaderas y sus sectores de actividades relacionados se mantengan dentro de unos límites

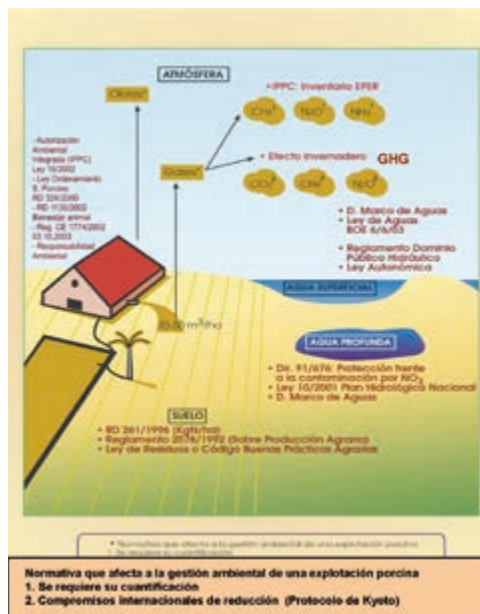


FIGURA 8. *Marco legal sanitario y ambiental que interviene en la gestión de las explotaciones ganaderas. Fuente: Elaboración propia.*

5. CONCLUSIONES

La problemática de los cadáveres zootécnicos es una problemática compleja y en muchos sentidos interdisciplinaria, ya que relaciona problemas diversos y de distintos orígenes, por ejemplo: desde las molestias de los olores en los alrededores de las actividades, hasta los riesgos de transmisión de enfermedades entre explotaciones y también de higiene y salud pública. Pero también es posible convertir el problema en un apasionante reto, ya que existen posibilidades tecnológicas que permiten valorizar y/o depurar estos cadáveres que van desde la obtención de energía renovable hasta el reciclado más eficiente de nutrientes valiosos para la producción agraria.

Ni que decir tiene que mientras la ganadería fue una actividad complementaria a la agricultura, la oferta y la demanda de subproductos de origen animal se complementaron; con la sustitución progresiva de los sistemas tradicionales por sistemas agrícolas y ganaderos intensivos, el equilibrio intersectorial ha provocado, por una parte un abandono de la utilización adecuada de las deyecciones ganaderas como fertilizante, ya que se trata de un excedente y además de difícil manejo y transporte; la utilización incontrolada de abonos artificiales directamente en agricultura, a veces conjuntamente con el vertido de los purines y la imposibilidad de poder disponer de forma segura y económica del subproducto derivado de la descomposición de los cadáveres, y por otra la asimilación de una falsa cultura tecnológica que no valora adecuadamente los residuos producidos y que no favorece el conocimiento de la problemática real y de la aplicación/gestión de las posibles alternativas.

La contabilización de residuos y subproductos provenientes de las actividades ganaderas reflejados en las tablas siguientes nos ilustra suficientemente acerca del actual escenario, de la magnitud del reto futuro y del actual problema.

A la hora de intentar introducir criterios y conceptos nuevos para el aprovechamiento y valorización de los cadáveres (y resto de los otros subproductos ganaderos), en la mayoría de los casos nos encontramos con la problemática de la asimilación del cambio por parte de todos los actores implicados, ello está consumiendo un tiempo de transición seguramente excesivo, durante el cual conviven problemas nuevos con soluciones a problemas antiguos.

El nuevo orden zootécnico precisa introducir, sin ambigüedades, el concepto de sostenibilidad desde la distintas Administraciones, con criterios claros y técnicos cualificados que puedan interpretar una legislación que debería ser flexible y dinámica, capaz de adoptar el criterio múltiples situaciones-múltiples soluciones a los diferentes escenarios medioambientales, de otro modo sólo viviremos un estado pseudopolicial donde, a veces, no es viable o es contraproducente las soluciones propuestas.

Los técnicos del mañana: desde el ingeniero en biosistemas al veterinario de campo

Después de lo descrito hasta el momento se comprende cómo la Zootecnia necesita enriquecerse de conocimientos y de profesionales que abarquen nuevas áreas de conocimiento que complementan las producciones animales en el sentido estricto de la palabra.

Cualquier sistema de producción de alimentos de origen animal que persigue el modelo «de la granja a la mesa» necesita hoy día de nuevas herramientas, alguna de ellas muy alejadas del perfil profesional y conocimientos del veterinario convencional. Esta circunstancia no debería generar falsa competencia, sino ampliar los niveles de cooperación con otros profesionales formados en campos del saber, hoy día imprescindibles, para hacer un trabajo eficiente en la producción de alimentos.

La producción intensiva de alimentos de origen animal, bajo el modelo de trazabilidad total «de la granja a la mesa» y siguiendo un modelo sostenible necesita armonizar los esfuerzos de profesionales de diversas especialidades hasta conseguir que se implante ese nuevo orden zootécnico: Ingenieros Agrónomos, Ingenieros Medioambientalistas, Veterinarios, Tecnólogos de Alimentos, Médicos... configuran el diseño del modelo profesional armonizado que puede conseguir, gracias a su formación, el nuevo modelo de producción de alimentos de origen animal.

Esta situación hay que entenderla como es, sin complejos y con una postura preactiva; sólo los que la entiendan desde un principio serán artífices del cambio que la sociedad del primer mundo está actualmente demandando.

Sistemas S.E.S. de producción hacia la creación de diferenciación: seguros-éticos-sostenibles

Como culminación a este capítulo de introducción a todo lo que queremos compartir con ustedes a lo largo de este trabajo, sólo nos resta decir que los alimentos que quieran competir en los lineales de un su-

permercado o gran superficie no tendrán más remedio que establecer un grado de diferenciación mayor o menor con sus competidores directos, y probablemente la base de esta diferenciación pasa por el Sistema S.E.S., quien garantizará al menos la seguridad, la ética y la sostenibilidad como criterios mínimos exigibles a lo alimentos de origen animal que quieran competir en un mercado en el que el cliente, ya en la escuela recibe nociones de nutrición humana, respeto a los animales y conservación del medio ambiente. Esta circunstancia se da en los países del primer mundo desde hace alguna década y poco a poco esos escolares se van convirtiendo en la fuerza de compra del mercado.

REFERENCIAS

- MARTÍNEZ-ALMELA, J., BARRERA, J., BARTOMEU, O.: *El legado medioambiental de la intensificación ganadera: desafíos sectoriales y barreras existentes para la adopción de tecnologías limpias*. VI Congreso Internacional de Ingeniería de Proyectos AEIPRO.UPC. ETSII. World Trade Center. Proceedings Congreso. Barcelona, 23-25 de octubre de 2002.
- MARTÍNEZ-ALMELA, J., MUÑOZ LUNA, A.: *Nuevo orden de la producción porcina: ¿es la sostenibilidad compatible con la rentabilidad*. III Jornada Internacional de Porcinocultura de Trow Nutrition. Libro de Actas. Hotel Rafael Atocha. Madrid, 17 de mayo de 2005.
- MARTÍNEZ-ALMELA, J.; MUÑOZ LUNA, A., BARRERA, J.: «Un proyecto de ganadería sostenible: hacia un Nuevo Orden Zootécnico». *Revista Qualitas Hodie*, 109 (noviembre), 16-19, 2005.
- MARTÍNEZ-ALMELA, J.; MUÑOZ LUNA, A., BARRERA, J.: *Management manure treatment plant: the farm school of Murcia university's veterinary science faculty (Spain)*. Symposium State of the Science Animal Manure and Waste Management. ASAE-CREES multi-state committee S-1000. Animal manure and waste utilization, treatment and nuisance avoidance for a sustainable agriculture. San Antonio-Texas, EEUU. 5-7 de enero de 2005.

MUÑOZ LUNA, A.: *Proteína de fase aguda: um novo marcador bioquímico para monitorização e controle higiênico-sanitário e estresse dos suínos*. XII Congresso da Abraves. 4-7 de octubre de 2005. Fortaleza (Ceará) Brasil.

MUÑOZ LUNA, A.: *Nuevas herramientas biotecnológicas para la mejora de la calidad y seguridad alimentaria en la cadena porcina. Potencialidades de los marcadores genéticos*. XII Congresso da Abraves. 4-7 de octubre de 2005. Fortaleza (Ceará) Brasil.

SANIDAD ANIMAL Y COMERCIO EXTERIOR

EXCMO. SR. D. QUINTILIANO PÉREZ BONILLA

Académico de Número

28 de mayo de 2012

INTRODUCCIÓN

Los recientes acontecimientos producidos en el Comercio Exterior Español, como consecuencia del cierre de las exportaciones españolas de carne de porcino, por los Servicios Veterinarios Rusos, refuerzan el contenido de mi conferencia pronunciada en esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

Que la Sanidad Animal de un país influye directamente en su Comercio Exterior, es una realidad incuestionable y que este binomio Sanidad Comercio-Comercio Sanidad es fundamental para el avance en la competitividad de nuestras exportaciones, es un hecho innegable.

En consecuencia es absolutamente prioritario mantener una vigilancia sanitaria permanente, que impida la presentación de problemas, y si estos aparecen, es fundamental tener la adecuada capacidad de respuesta para yugular de forma inmediata los mismos.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta que no solo es importante ser capaz de diseñar y dirigir programas sanitarios que sirven

eficazmente para la erradicación de las enfermedades de los animales, sino además es prioritario saber hacer frente a los problemas que las denominadas crisis sanitarias originan.

En este sentido es preciso conocer que el manejo de las crisis sanitarias debe hacerse exclusivamente por profesionales con la adecuada formación.

No todas las profesiones adquieren la formación suficiente para desarrollar cualquier actividad, siendo imprescindible tener en cuenta siempre que para tomar decisiones político-técnicas en esta materia es necesario el conocimiento real de la misma, puesto que las consecuencias de las decisiones tomadas, o no, por los responsables, pueden tener consecuencias absolutamente negativas económicamente para los sectores afectados, sin que nadie tenga responsabilidad de la mala o deficiente gestión llevada a cabo.

Si ponemos un ejemplo ilustrativo de lo que pretendo demostrar en este trabajo, cabría señalar que si a nadie se le ocurre pensar que le intervenga quirúrgicamente cualquier NO profesional de la medicina y mas aun, cualquier NO profesional de la cirugía especializada en una dolencia concreta, como es posible que alguien NO profesional de la Veterinaria, se atreva a desarrollar una actividad relacionada con la Seguridad Alimentaria de la población.

La Cirugía no se puede ejercer sin formación, la Epidemiología Veterinaria tampoco.

La formación epidemiológica requiere profundos conocimiento de patología infecciosa, parasitaria, funcionamiento del comercio, comportamiento de los mercados comportamiento del sector afectado y mucho sentido común.

Las crisis sanitarias se resuelven bien o mal, según se tenga conocimiento o no del problema y en función del nivel de formación sanitaria de los responsables.

Es necesario además, que los profesionales de esta materia, o al menos alguno del equipo correspondiente, tenga la adecuada capacidad

de comunicación, que permita a la hora de informar a la población de un problema concreto, aportar seguridad y confianza, no magnificando el problema, tampoco disminuyendo sus consecuencias, y tratando el tema en sus justos términos.

CRISIS DEL PEPINO

Como ejemplo ilustrativo de lo señalado anteriormente, podemos recordar aquí el episodio de la denominada crisis del pepino.

En aquella ocasión, Alemania acusó a España sin fundamento de peso alguno, que nuestros pepinos estaban contaminados por una cepa de *Escherichia coli* altamente patógena. Y lo curioso del tema fue que al frente de este problema en el Departamento Ministerial correspondiente no se puso a un profesional de la sanidad al frente de las actuaciones encaminadas para resolver el problema. En consecuencia, nadie se dio cuenta de que lo más urgente y prioritario era comprobar si la mencionada Cepa de *E. Coli*, se había aislado o no en España con anterioridad, tanto en la especie humana como en los animales.

La realidad fue que dicha cepa nunca se había aislado en nuestro país y en consecuencia era altamente improbable que nuestros pepinos se encontraran contaminados. El pepino pudiera haberse contaminado bien por el agua de riego o por al abono orgánico si hubiera sido esta la fuente de nutrientes para las plantas correspondientes.

En consecuencia, si dicha cepa no se había aislado en España en la especie humana, difícilmente podrían las aguas de riego, aunque estuvieran contaminadas con aguas fecales, vehicular algo que nunca había aparecido.

Por otra parte, si tampoco se había aislado en los animales, difícil también la contaminación del estiércol correspondiente.

El agente etiológico se buscó en el laboratorio y con las muestras adecuadas, con resultado lógicamente negativo. Pero si esta búsqueda era necesaria, también era fundamental contar con el respaldo de la

evidencia científica, de que en nuestro país nunca se había aislado esta Cepa de *E. Coli* con anterioridad. Y esta información básica no se tuvo en cuenta ni se procuró conocer en ningún momento por el desconocimiento de los profesionales responsables de manejar la crisis, puesto que su formación académica nada tenía que ver con la realidad del problema al que se enfrentaban. Lo cual hizo perder un tiempo preciosos, mermando nuestras posibilidades de defensa y al final ocasionar pérdidas enormes para los agricultores españoles, y pérdida además de la credibilidad hispana.

EVOLUCIÓN, PRODUCCIÓN ANIMAL Y EXPORTACIONES

Señalado lo anterior, está claramente demostrada la evolución paralela que existe entre los avances conseguidos en la Sanidad Animal de un país y su potencia exportadora.

Si hacemos en pequeño estudio comparativo en España de nuestra situación exportadora en los años de nuestro ingreso en el antiguo Mercado Común, después Comunidad Económica Europea y hoy Unión Europea, con la situación actual, concretando nuestro estudio en el sector porcino por ejemplo, vemos cómo los avances han sido enormes, siendo nuestro país absolutamente inoperante en aquellos años, para convertirse posteriormente en el cuarto país del mundo en su capacidad productora de carne de porcino en los momentos actuales.

En el año 1985, la situación sanitaria de la ganadería porcina española era francamente negativa con la existencia de las tres enfermedades clave para regular, en este caso prohibir nuestras exportaciones al exterior: peste porcina africana, peste porcina clásica y fiebre aftosa.

En el año 2012, la situación sanitaria es de silencio epizootiológico en todas ellas.

En el año 1985, el censo de ganado porcino era de 11.960.000 cabezas, con una producción de carne de 1.157.000 Tm.

En el año 2011 el censo crece hasta los 25.635.000 cabezas, y una producción de carne 3.479.000 Tm.

Los datos son evidentes para poder demostrar el avance conseguido en este sector tras la erradicación de las enfermedades señaladas anteriormente.

Lógicamente esta evolución productiva debía reflejarse en el aumento de nuestras posibilidades en el comercio exterior tanto de animales vivos como de carne.

Así podemos observar cómo en el año 1985, las importaciones de animales vivos ascendieron a 83 cabezas, siendo las exportaciones de cinco animales. Con un saldo en la balanza comercial negativo de 78 animales.

Este panorama cambia radicalmente en el año 2011.

Las importaciones de animales vivos alcanzan la cifra de 600.000 cabezas, correspondiendo 400.000 a lechones y 200.000 a reproductoras.

Sin embargo, las exportaciones superan la cifra anterior, alcanzando la cantidad de 991.000 cabezas.

Balanza comercial positiva en 391.000 animales.

En carne los datos son magníficos.

Año 1985:

- Importaciones: 9.000 Tm.
- Exportaciones: 927 Tm.
- Balanza negativa en 8.073 Tm.

Año 2011:

- Importaciones: 183.815 Tms.
- Exportaciones: 1.369.525 Tms.
- Balanza comercial positiva en 1.185.710 Tms.

Los datos anteriores se comentan por sí solos.

Ahora bien, si hacemos un estudio de la importancia de la producción porcina española dentro del contexto de otro tipo de productos que participan activamente en el comercio exterior, vemos lo siguiente:

Balanza comercial agroalimentaria 2010 miles de euros:

- Frutas: 3.929.754
- Hortalizas y legumbres: 3.089.799
- Pesca: 2.408.329
- Porcino: 2.389.169
- Cereales y productos de molinería: 1.394.777
- Tabaco: 1.206.167
- Bovino menos: 337.703
- Aves y huevos menos: 94.377

A la vista de lo anterior comprobamos una evolución muy positiva, destacando como los sectores españoles ganaderos y veterinarios juntos han trabajado bien, consiguiendo no solamente equilibrar nuestra balanza comercial sino colaborando en la incorporación de ingresos a nuestra maltrecha economía.

Por otra parte, y esto es muy importante y de justicia destacar, la propia Administración está realizando una apuesta clara por la Sanidad Animal mediante la modificación del Organigrama del Ministerio de Agricultura y creando la Dirección General de la Sanidad de la Producción Agraria, como una apuesta clara para colaborar en el fortalecimiento de nuestras posibilidades en el Comercio Internacional.

SITUACIÓN ACTUAL

Sin embargo, el momento actual es más difícil. El sector porcino necesita mantener un ritmo fuerte y sostenido de sus exportaciones

para poder colocar en el mercado exterior el excedente de su nivel de autoabastecimiento que se aproxima al 50%.

Esta situación, unida a una mayor competencia en los mercados, competencia originada por la mayor afluencia de carne producida por nuestros competidores, crea la necesidad de mantener un mecanismo exportador perfectamente engrasado, sin fisuras y profesionalizado, donde la idea prioritaria y única sea, la de exportar, exportar y exportar.

Se abre no obstante un panorama esperanzador considerando la creciente demanda de carne de la población correspondiente a los países emergentes.

Esta realidad, unida a nuestra pertenencia a un bloque económico solvente, como es la Unión Europea, donde además se han tomado fuertes medidas que garantizan la calidad higiénico-sanitaria de nuestra carne y productos elaborados, hace que nos encontremos en una muy buena situación competitiva, frente a otros.

Nuestra fortaleza podemos basarla en haber adquirido a lo largo del tiempo una experiencia suficiente en la lucha contra las enfermedades animales más peligrosas, unido a mantener una buena base legislativa, tanto nacional, como europea, dentro de la cual cabe destacar las siguientes normas.

Ley de Sanidad Animal

Plan de vigilancia sanitaria del ganado porcino.

Normativa sobre enfermedades de declaración obligatoria y notificación de las mismas.

Normativa de lucha contra la Peste Porcina Africana y Peste Porcina Clásica.

Código Sanitario de animales terrestres de la Oficina Internacional de Epizootias.

Manual de diagnóstico y vacunas de la Oficina Internacional de Epizootias.

Unido además al actual modelo europeo de producción, con las aludidas normas de seguridad alimentaria, bienestar animal, prohibición de utilización de harinas de carne, reducción en el empleo de antibióticos y sulfamidas y otras, hace que los Servicio Veterinarios pertenecientes a los países compradores, tengan más garantías a la hora de tomar decisiones de importación de carne para abastecer a su población, si esta carne procede de la Unión Europea, que la procedente de otros bloques productivos. Y en consecuencia, aunque el modelo europeo de producción pueda ser mas caro, y esta realidad es absolutamente cierta, también lo es, que goza de las ventajas de permitir una mayor capacidad competitiva en los mercados internacionales.

En consecuencia y mientras Europa sea el continente de referencia en estas materias, el modelo europeo de producción no es un problema si no una auténtica oportunidad.

Dicho lo anterior, es claro que necesitamos a toda costa que en nuestro territorio no aparezcan problemas sanitarios que incidan en el comercio con otros países tanto de la Unión Europea como países terceros.

Y en este sentido es oportuno destacar, que de acuerdo con la legislación vigente y partiendo de la Primera Norma, la de mayor rango que es ni más ni menos que la Constitución, en su artículo 149 se recoge con claridad meridiana que el Estado tiene competencias exclusivas en las siguientes materias: Régimen Aduanero y Arancelario, Comercio Exterior, Bases y Coordinación de la Planificación General de la Actividad Económica, Sanidad Exterior, Bases y Coordinación General de la Sanidad y Legislación sobre Productos Farmacéuticos.

Es necesario, pues, reflexionar seriamente sobre el contenido del párrafo anterior, con el fin de resaltar el derecho y la obligación que tiene en mi opinión la Administración Central, a la hora de liderar las competencias contempladas anteriormente, obligación que no debe ser cedida de ninguna de las maneras a otras administraciones cuya responsabilidad está limitada por el límite geográfico de su comunidad

autónoma correspondiente, sin que tenga ninguna capacidad de maniobra fuera de sus propias fronteras.

FIEBRE AFTOSA EN EL REINO UNIDO

Es importante además, conocer la experiencia negativa o positiva sufrida por los principales países de nuestro entorno para poder sacar aquellas conclusiones que nos permitan evitar actuaciones no deseadas ocurridas en otras zonas geográficas, con el fin de impedir consecuencias nefastas para nuestra ganadería y comercio exterior.

En este sentido, me he permitido incorporar a este trabajo y como caso práctico, los acontecimientos sanitarios ocurridos en el Reino Unido en el año 2001, como consecuencia de la presentación de la Fiebre Aftosa en su ganadería.

El brote inmediatamente anterior sufrido en este país se remonta a 1967, después de 34 años de silencio epizootológico.

La cronología de los hechos nos permitirá sacar las conclusiones adecuadas que nos sirvan para enfocar actuaciones sanitarias presentes y futuras que impidan que lo ocurrido en el Reino Unido pueda repetirse en España.

Cronología de los hechos

19-2-2001. Aparición de cerdos con lesiones en el matadero de Essex, Sureste.

20-2-2001. Medidas de inmovilización en todo el país. En el momento de la detección de las lesiones en los cerdos de Essex ya estaban afectadas más granjas en Essex.

23-2-2001. Sospecha de una granja afectada 2 semanas antes en Northumberland, Norte. El número de focos se eleva a 6.

25-2-2001. Detectado un séptimo brote en Devon, Suroeste, a los 6 días.

26-2-2001. Confirmación de la exportación de animales a España y a otros países de Europa.

28-2-2001. La enfermedad llega a Irlanda del Norte a los 9 días del inicio.

3-3-2001. El número de granjas afectadas asciende ya a 51 a los 12 días. 45.000 sacrificados.

13-3-2001. La enfermedad salta a Francia a los 22 días. Granjas afectadas: 181.

13-3-2001. Cierran sus fronteras EEUU, Nueva Zelanda, Australia, Canadá, Rusia, Japón, Ucrania, Corea del Sur, Hong Kong. A los 22 días a toda la Unión.

18-3-2001. Granjas afectadas: 323 a los 30 días.

21-3-2001. La enfermedad salta a Holanda.

22-3-2001. La enfermedad salta a Irlanda.

27-3-2001. Granjas afectadas: 649 a los 38 días.

28-3-2001. Autorización a vacunar. A los 39 días.

2-4-2001. Tony Blair retrasa las elecciones del 3 de mayo al 7 de junio.

30-9-2001. Último caso con un total de 2.030 casos. Confirmados a los 7 meses y 11 días. Animales sacrificados: 4.000.000 según la Administración y 10.000.000 según la Comisión de la Carne y Ganadería.

21-1-2001. El Reino Unido recupera el estatus de país libre de FA sin vacunación.

Permanece libre desde entonces, salvo el accidente de escape de virus de laboratorio en el 2007.

Estudio del caso

El origen de la enfermedad se debió a un virus O como el de aislado en la India en 1990.

Por la alimentación de cerdos con residuos de alimentación humana.

Comida procedente de un barco.

Consecuencias económicas: más de 9.000 millones de libras, el 1,1% del PIB.

Desprestigio internacional.

Pérdidas de mercados en países terceros.

Crítica real del caso

Entrada de un virus exótico. Residuos de alimentación humana. Fallo importante en el control.

Detección del primer foco por lesiones en el matadero.

No funcionaron los controles veterinarios en la granja de origen. Los animales salieron enfermos con destino al matadero.

Con o sin documentación sanitaria.

Los inspeccionó un veterinario oficial o privado antes de salir sí o no.

Aparición de animales en el mercado.

Salieron enfermos de la granja de origen sí o no. No funcionaron los controles veterinarios.

Existieron animales muertos. Se enterraron en la explotación o fueron trasladados fuera de la misma.

Presentación de multitud de focos en poco tiempo debido a la enorme capacidad de difusión del virus.

Y también al posible traslado de animales enfermos clandestinos.

La vacunación en anillo producida el 28 de marzo de 2001 a los 39 días de inicio de la infección, se produjo muy tardíamente.

CONCLUSIONES

La profilaxis sanitaria es vital para evitar la entrada de enfermedades en un país.

Es necesario mantener controles permanentes sobre los residuos de alimentación humana para evitar su utilización, especialmente en los procedentes de países terceros, con riesgos sanitarios confirmados por la Oficina Internacional de Epizootias.

Es imprescindible mantener los Puestos de Inspección Fronterizo en alerta permanente para evitar la entrada de problemas.

Es interesante reflexionar sobre la oportunidad de programar controles en granjas de destino en animales procedentes de países tanto de la Unión Europea como terceros países. En lechones para cebo y en animales reproductores.

Es preciso mantener en activo un plan de vigilancia tanto en granja como en matadero, considerando que el matadero es la enciclopedia de la patología animal.

Se hace cada vez más necesario reflexionar sobre la actual distribución competencial y ubicación de los Servicios Veterinarios, prestando servicio en diferentes Departamentos Ministeriales, considerando si la situación actual es la más adecuada para conseguir y mantener eficazmente su responsabilidad frente a la sociedad en el cumplimiento de los objetivos de trazabilidad, seguridad alimentaria, ahorro económico y unidad de mando y decisión frente a las crisis sanitarias.

Es también imprescindible reflexionar en profundidad sobre el actual funcionamiento de las Agrupaciones de Defensa Sanitaria.

También es importante conocer las actuaciones de los laboratorios privados y el cumplimiento de sus responsabilidades en cuanto a la comunicación de los resultados obtenidos, a las Administraciones correspondientes.

RESUMEN

España ha realizado un importante esfuerzo en el pasado en la erradicación de aquellas enfermedades como la peste porcina africana, la peste porcina clásica y la fiebre aftosa, que la impedían competir en los mercados internacionales.

Hoy es el cuarto país productor de carne de porcino, manteniendo un ritmo exportador muy importante.

Sin embargo, ante las nuevas situaciones ocurridas recientemente, se hace necesario abrir una profunda reflexión sobre la oportunidad de modificar las viejas estructuras en nuestros actuales Servicios Veterinarios.

Preguntándonos con la altura de miras que el caso requiere, si la actual distribución oficial, responde más al interés de algunos por conservar sus competencias administrativas y profesionales, que a la necesidad real de dar una respuesta adecuada, ágil, directa y menos costosa, a las demandas que nuestro país tiene para mantener un nivel de comercio exterior acorde con nuestra capacidad productiva.

CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

PROF. DRA. M.^a MERCEDES SÁNCHEZ DE LA MUELA

*Profesora Titular de Cirugía de la Facultad de Veterinaria de Madrid,
Especialista en Cirugía de Tejidos Blandos del Servicio de Cirugía
del HCV. Directora de la Unidad de Terapia Celular del HCV
de la UCM. Miembro de la SETGyC*

11 de junio de 2013

La formación de órganos y tejidos se produce de una forma progresiva durante el desarrollo embrionario. En el embrión temprano de los mamíferos, las células son totipotentes y según avanza el desarrollo van derivándose líneas celulares diferentes, cuya potencialidad es cada vez más reducida hasta la diferenciación terminal de células especializadas.

Aunque la mayoría de las células siguen esta secuencia, un pequeño número se mantienen en un estado multipotente, son las denominadas «células madre o troncales embrionarias». Se encuentran en número muy reducido en el blastocisto, donde son capaces de duplicar su número en pocas horas y en pocos días se dispersan en el embrión. De esta forma todos los tejidos adultos con capacidad reparadora y/o regeneradora contienen células capaces de autorenovarse (células madre troncales adultas o mesenquimales) que mantienen potencial proliferativo y capacidad de diferenciación (De la Fuente López, 2004).

La aptitud de estas células para la reparación tisular, así como sus características inmunogénicas, hacen de ellas una herramienta potencial en terapia regenerativa al eludir los problemas asociados con el rechazo inmune del alotrasplante y evitar el conflicto ético asociado al uso de células madre embrionarias. Por tanto no es sorprendente que su identificación y caracterización sean campos tan activos de investigación (Bianco *et al.*, 2008; Caplan, 2007; Kolf *et al.*, 2007, Prockop, 1997).

Se consideran cuatro tipos de células madre, cuyo potencial de proliferación y diferenciación celular disminuye progresivamente con el desarrollo:

Células madre embrionarias: Pluripotentes, obtenidas a partir del embrión entre 7 y 14 días de vida, son capaces de generar todos los tipos celulares del individuo adulto.

Células madre germinales: Con menor capacidad de proliferación y diferenciación que las anteriores, se aíslan a partir de la cresta germinal del feto.

Células madre fetales: Presentan menos potencialidad que las embrionarias y germinales, pero más que las adultas, y se obtienen de fetos a partir de la octava semana de desarrollo.

Células madre adultas: o troncales, son multipotentes, diferenciándose en los tejidos de la capa embrionaria de la que proceden. Dentro de este grupo se encuentran las células madre hematopoyéticas, neurales, epiteliales y mesenquimales, siendo las últimas de origen mesodérmico (Hermida Gómez, 2010).

Fue Friedenstein, durante la década de los setenta, quien demostró que en la médula ósea, además de progenitores hematopoyéticos, existía otra población de células clonogénicas, adherentes y fusiformes, que proliferaban formando colonias, a las que denominó «unidades formadoras de colonias de fibroblastos» [colony forming unit-fibroblastic (CFU-F)] (Schipani y Kronenberg, 2009; Bianco *et al.*, 2008; Hermida Gómez, 2010). Con posterioridad se observó que al implantar *in vivo* una de estas células, se podían generar diferentes tipos de tejidos como

hueso, cartílago, tejido adiposo y tejido conectivo (Bianco *et al.*, 2008), por lo que fueron rebautizadas por Caplan como «células madre mesenquimales» (mesenchymal stem cells, CMM) (Caplan, 1991).

A partir de estos estudios se han publicado muchos trabajos que describen el aislamiento de las CMM a partir de diversos tejidos como el tejido adiposo, líquido sinovial, membrana sinovial, periostio, músculo esquelético, dermis, diente deciduo, hueso trabecular, hígado, bazo, etc. (Bianco, 2008). Todas estas células (obtenidas a partir de diferentes tejidos) muestran características fenotípicas similares, aunque mantienen ciertas diferencias, por ejemplo, tienen diferente propensión a proliferar y responden de forma diferente a la estimulación con distintos factores de crecimiento.

El mesodermo es considerado como la mayor fuente de CMM, pero realmente se sabe poco de su procedencia y cuál es el linaje precursor. Se ha identificado un precursor mesodérmico temprano en la aorta dorsal del ratón denominado mesangioblasto, que es capaz de diferenciarse en células endoteliales, sangre, músculo y células mesenquimales (Minasi *et al.*, 2002). También se sabe que las CMM colaboran en la formación del estroma que soporta la hematopoyesis y que contribuyen a la formación de las células madre hematopoyéticas (Muguruma *et al.*, 2006). De igual modo, se han identificado células neuroepiteliales procedentes de las crestas neurales como progenitoras de las CMM (Takashima *et al.*, 2007).

Las células madre en el adulto residen en nichos especializados donde se produce la autorenovación, proliferación, diferenciación y migración de acuerdo con los requerimientos orgánicos. Los mejor conocidos son la médula ósea y el nicho perivascular, desde donde acceden fácilmente al torrente sanguíneo en respuesta a las necesidades orgánicas. En estos nichos se encuentran en estado quiescente y su funcionalidad está estrechamente regulada por el microambiente (Crisan, 2008).

La diferenciación entre las CMM y otras estirpes como la hematopoyética ha sido tema de gran debate. El determinar un patrón de expresión específico de antígenos de superficie [cluster of differentiation (CD)] definiría conjuntos de CMM funcionales *in vivo* y permitiría

relacionar un fenotipo específico con su morfología y funcionalidad celular (Bianco *et al.*, 2008).

Se han identificado numerosos antígenos de superficie expresados por las CMM *in vitro* mediante inmunohistoquímica y por citometría de flujo, pero pocos laboratorios las han caracterizado *in vivo* (Schipani y Kronenberg, 2009). Pero el mayor obstáculo en determinar un conjunto de marcadores que las defina, se produce por la variabilidad en la expresión de los marcadores, que varían en función del tejido de procedencia, del método de aislamiento y de cultivo (Chamberlain *et al.*, 2007), incluso del momento en el que se encuentra el cultivo al realizar el estudio (Mafi, 2011). Todas estas variables hacen difícil definir de forma precisa cuáles son los marcadores específicos de las CMM. Los estudios sobre el fenotipado de las CMM están bastante avanzados tanto en el ratón como en el hombre y mucho más retrasados en las especies domésticas.

No obstante la necesidad de caracterizar las CMM condujo a la Sociedad Internacional de Terapia Celular en el año 2006 a proponer tres criterios para definir las:

Deben ser adherentes a la superficie de los frascos de cultivo.

> 95% deben expresar los antígenos: CD105, CD73 y CD90.

No > 2% deben expresar: antígenos hematopoyéticos como CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79 α o CD19 y HLA-DR, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B.

Deben poseer plasticidad: es decir, tienen que ser capaces, bajo determinadas condiciones microambientales, de diferenciarse en células de tejidos distintos del de origen.

Además de estos criterios, las CMM poseen una morfología fibroblastoide, proliferan formando colonias y tienen una amplia distribución *in vivo*.

Una característica que define a la célula madre es su potencial de autorenovación, siendo capaz de sufrir un número elevado de divisiones

mitóticas sin perder su potencial proliferativo (Pittenger *et al.*, 1999). Independientemente del donante son capaces de doblar su número en 12-24 horas (Prockop *et al.*, 1997) y esta capacidad de duplicar la población celular en cultivo, se mantiene durante 30-40 pases, disminuyendo posteriormente (Mendes *et al.*, 2006; Park *et al.*, 2006). La capacidad de proliferación parece estar relacionada con la edad del donante, produciéndose una importante disminución de la tasa de crecimiento en donantes de edad avanzada (Baxter *et al.*, 2004).

Las CMM en cultivo *in vitro* envejecen, experimentando una marcada disminución de su capacidad proliferativa y una pérdida gradual del potencial de diferenciación. Este hecho está relacionado con la expresión de telomerasa. En las células somáticas los telómeros se acortan a razón de 15 a 25 nucleótidos en cada proceso replicativo, y cuando alcanzan una determinada longitud la célula frena su división y entra en senescencia, por tanto, la pérdida de los telómeros es interpretada como un regulador de la vida de la célula (Salem *et al.*, 2010). Pero no sucede lo mismo con las CMM, que tienen la cantidad suficiente de telomerasa para impedir el acortamiento de los telómeros y facilitar la renovación tisular necesaria durante la vida.

Por último, el potencial de proliferación también puede variar en función de la metodología empleada durante los procesos de aislamiento y cultivo. Se ha observado que la tasa de proliferación es superior cuando se siembra a baja densidad (1,5-3 células/mm²), que cuando se hace a otra más alta (12 células/mm²). Por otra parte, la adición de factores de crecimiento al medio puede prolongar *in vitro* la multipotencialidad de las CMM (Hermida Gómez, 2010). La criopreservación también influye en la actividad telomerasa, en el perro se ha demostrado que disminuye en los cultivos de CMM procedentes de tejido adiposo en el paso 2 después de la descongelación (Martinello, 2011).

La plasticidad se define como la habilidad de la célula madre para producir líneas celulares con características de tejidos diferentes al de origen. Este fenómeno es el resultado de una reprogramación genética que tiene lugar ante determinados estímulos o señales (De la Fuente González, 2004). En un principio se consideró que la diferenciación de las CMM quedaba restringida a su órgano de origen, sin embargo actualmente se sabe que retienen un cierto grado de plasticidad, lo

cual les permite diferenciarse en otros tejidos dentro de la misma capa embrionaria. Se ha constatado que las CMM de un determinado tejido pueden cambiar hacia un fenotipo diferente en función de las condiciones del cultivo, de esta forma se ha inducido la diferenciación en elementos neuronales (microglia y astrocitos) en CMM procedentes de médula ósea (Thomas G., 2002; Lakshmipathy *et al.*, 2005).

Como hemos mencionado, la capacidad de diferenciación de las CMM varía en función del tejido del que se aíslan, presentando una mayor predisposición hacia la diferenciación de un determinado tipo celular. Por ejemplo, en la rata las CMM aisladas de pericondrio, periostio y médula ósea parecen tener mayor capacidad de formar cartílago hialino articular que las CMM aisladas de grasa (Park *et al.*, 2006). También se ha descrito que, en el hombre, las CMM aisladas de membrana sinovial poseen más potencial condrogénico que las derivadas de médula ósea, periostio, músculo esquelético o tejido adiposo (Sakaguchi *et al.*, 2005), tienen menos tendencia osteogénica y por tanto un menor riesgo de osificación ectópica (Djouad *et al.*, 2005).

Pero quizás las características más importantes, desde un punto de vista terapéutico, son su capacidad antiinflamatoria y su capacidad inmunomoduladora. En un entorno no inflamatorio, las CMM expresan niveles mínimos de COX2, PGE2, TGF β e indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO), pero en un ambiente inflamatorio producen aumentos de la secreción de factores antiinflamatorios (Newman *et al.*, 2009). Se considera que *in vivo* son capaces de responder acudiendo al lugar lesionado y expresar una serie de quimioquinas y citoquinas antiinflamatorias. Lo mismo ocurre en cultivo, mientras que generalmente producen bajos niveles de PGE2, cuando se añade al cultivo TNF α , el nivel de secreción de la PGE2 aumenta significativamente (Aggarwal y Pittenger, 2005). Además se ha observado que tras el reclutamiento de las CMM, son capaces de reducir la muerte celular por apoptosis en los tejidos dañados, presumiblemente a través de la secreción de factores paracrinos (Block *et al.*, 2009).

Se han descrito tres mecanismos de acción a través de los cuales, las CMM pueden ejercer su función antiinflamatoria. En primer lugar activarían la expresión de un antagonista del receptor de la IL-1; por otro lado podrían crear un «feedback» negativo, en el que el TNF α y

otras citoquinas proinflamatorias, producidas por los macrófagos locales, activarían las CMM y estas en respuesta, producirían proteínas antiinflamatorias que reducirían el factor nuclear κ B (NF- κ B) en los macrófagos, modulando de esta forma la cascada de citoquinas proinflamatorias. En tercer y último lugar podrían realizar un segundo «feedback» negativo en el cual la presencia de LPS, TNF- α , óxido nítrico, y otras moléculas asociadas a la lesión tisular, procedentes de tejidos lesionados o de los macrófagos, estimularían a las CMM a producir PGE2, lo cual haría variar el fenotipo de los macrófagos que comenzarían a secretar IL-10. De esta forma las CMM pueden producir efectos antiinflamatorios a través de varios mecanismos incluyendo la expresión de especies anti-reativas de oxígeno como la estaniocalcina-1 (Prockop, 2011; Block *et al.*, 2009).

Una de las aplicaciones de las CMM está fundamentada en sus propiedades antiinflamatorias y en su presumible capacidad para acudir a los lugares de inflamación, cuando son administradas de forma intravenosa. Pero los mecanismos moleculares por los que se produce este hecho, son todavía poco conocidos y se ha sugerido que pueden ser similares a los del reclutamiento leucocitario. Durante la inflamación, el reclutamiento de células inflamatorias requiere una secuencia coordinada de eventos de señalización, adhesión, rodamiento, activación celular por quimioquinas y citoquinas, migración transendotelial y migración en la matriz extracelular. Además se sabe que la dirección migratoria de las CMM sigue un gradiente de densidad de quimioquinas (Luster, 2005).

Así pues, incrementos en la producción de quimioquinas en el lugar de la lesión son el inicio del reclutamiento de las CMM, que expresan muchos receptores para estos mediadores (Spring, 2005). Este hecho ha sido ampliamente demostrado para la reparación de las heridas cutáneas (Sasaki, 2008). Una vez llegadas al punto de la lesión se produce el anidamiento de las CMM que colaboran en la reparación de la lesión. Existen discrepancias entre diferentes estudios en cuanto a la eficiencia tanto del anidamiento como de la eficacia de las células. Se ha sugerido que las variaciones en los protocolos utilizados en el aislamiento y cultivo podrían modificar su capacidad de anidamiento. Por otra parte, el subcultivo ha sido asociado a una disminución en la expresión de moléculas de adhesión y pérdida de receptores de quimio-

quinas, es decir, cambios en el fenotipo que disminuirían su respuesta quimiotáctica (Son, 2006).

Muy recientemente se ha sugerido un papel de las CMM en los procesos inflamatorios de origen séptico. Es sabido que las toxinas bacterianas como el LPS o el TNF- α circulante, actúan sobre TLR4 y el receptor 1 para el TNF (TNFR-1) lo cual produce la activación del NF- κ B. Tras la activación de este factor nuclear se produce un aumento de la expresión de COX2 y el aumento de la síntesis de COX2 incrementa la síntesis de PGE2. La PGE2 secretada se une a los receptores EP2 y EP4 (receptores de PGE) de los macrófagos incrementando de esta forma la secreción de IL-10 por estas células, con la consecuente reducción de la respuesta inflamatoria (Wannemuehler, 2012).

Un tema que ha suscitado mucho interés y una gran producción de trabajos es el papel que tienen las CMM en la modulación de la respuesta inmune, puesto que puede tener gran repercusión en el tratamiento de muchas enfermedades. Pero aunque se han realizado muchos estudios que respaldan las propiedades inmunomoduladoras de las CMM, los mecanismos no son del todo conocidos y a veces se encuentran conclusiones contradictorias en la bibliografía.

Parece que las funciones inmunomoduladoras de las CMMs son inducidas por las citoquinas proinflamatorias producidas por leucocitos activados, como el IFN- γ , TNF- α , IL-1 α , o IL-1 β . Estas citoquinas inducen a las CMM a secretar factores solubles con actividad inmunosupresora. Se ha demostrado que pueden suprimir la producción de IFN- γ en linfocitos a través de un mecanismo «feedback», en el que el aumento de producción de IFN- γ por parte de los linfocitos activados activaría a las CMM a suprimir este proceso productivo (Ren *et al.*, 2008).

Existen otros factores solubles, secretados por las CMM que juegan un papel activo en su función inmunosupresora. La IL-10 es una citoquina implicada en muchos procesos inmunosupresores y se considera que juega un papel crucial en la prevención de las patologías inflamatorias y autoinmunes (Roncarolo *et al.*, 2003; O'Garra *et al.*, 2008). Es producida por varios tipos celulares del sistema inmune innato y adaptativo incluidas las CMM (Burchfield *et al.*, 2008). La IL-6 es otra citoquina que parece estar involucrada en los efectos inmunomo-

duladores, también es expresada por las CMM con el fin de proteger a linfocitos y neutrófilos de la apoptosis (Raffaghello *et al.*, 2008; Xu *et al.*, 2007). Otro factor soluble, previamente citado, que está implicado en la inmunosupresión ejercida por las CMM es la indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO). Este enzima no es expresado por las CMM de forma constitutiva sino por la estimulación con IFN- γ .

Otras moléculas solubles que se piensa están relacionadas con la inmunomodulación incluyen el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento transformante β 1(TGF β 1). Ambos son producidos por las CMM, en concentraciones que suprimen la alo-respuesta *in vitro*.

Las CMM expresan también las ciclooxygenasas 1 y 2 y producen prostaglandina E2 constitutivamente y en estudios de bloqueo con indometacina se ha confirmado que las prostaglandinas contribuyen a la alo-supresión mediada por estas células. El IFN- γ (citoquina proinflamatoria) no es capaz de revertir la supresión que inducen las CMM sobre la proliferación linfocitaria por estimulación alodérmica, pero sí es capaz de regular o revertir sus efectos sobre los factores de crecimiento del hepatocito y el TGF- β 1 (Ryan *et al.*, 2005; Aggarwal y Pittenger, 2005).

Otros factores que intervienen en los procesos de inmunomodulación son la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), el HLA-G5 (human leucocyte antigen) soluble y la galectina (Di-Nicola *et al.*, 2002; Aggarwal *et al.*, 2005). Se ha demostrado que el incremento en la producción del HLA-G5 induce un incremento en la proporción de células T reguladoras (Selmani, 2008); en consecuencia, se ha sugerido que la habilidad de las CMM para suprimir la proliferación de linfocitos se debe al reclutamiento de células T reguladoras (Ben-Ami, 2011).

Los linfocitos T son los mayores ejecutores de la respuesta inmune adaptativa y muchos estudios han demostrado que las CMM expresan muchos receptores que les permiten interactuar con este tipo celular. *In vitro* se ha demostrado que las CMM modulan las funciones específicas de las células T (Schipani y Kronenberg, 2009). Un mecanismo potencial implicado es la producción de NO por parte de las CMM que produciría la inhibición de la proliferación de las células T (Sato *et al.*, 2007). Esta inhibición sería debida a la detención del ciclo celular que se produciría

en la fase G1, por una inhibición muy acusada de la expresión de la ciclina D2 (Glennie *et al.*, 2005).

También se ha sugerido que las CMM pueden inhibir la maduración y función de las células dendríticas reduciendo su potencial proinflamatorio e inducir en estas células un fenotipo antiinflamatorio (Jiang, 2005), que inhiben la maduración de los monocitos, así como la proliferación, diferenciación y quimiotaxis de los linfocitos B *in vitro* (Chamberlain *et al.*, 2007).

Se ha demostrado que las CMM humanas *in vitro* expresan niveles intermedios de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC-I), pero que no expresan las del tipo II (MHC-II), además tampoco expresan el antígeno leucocitario humano tipo II (HLA-II), aunque la expresión de estos antígenos se puede inducir mediante el tratamiento del cultivo, de uno a dos días, con IF- γ . Este inmunofenotipo (MHC-I⁺, MHC-II⁻) les permite ser no inmunógenicas, lo que implica que el alotrasplante no necesita de una terapia inmunosupresora para evitar el rechazo del receptor (Nauta y Fibbe, 2007; Chamberlain *et al.*, 2007). Aunque hay trabajos que demuestran que estas observaciones *in vitro* se pueden trasladar a situaciones *in vivo*, esta propiedad debe afinarse y corroborarse en todos los modelos *in vivo*. Se ha observado que, en un estudio con ratones, el alotrasplante de CMM de médula ósea es capaz de modular respuestas inmunes derivadas del antígeno del MHC entre donante y receptor, y que también se induce la respuesta de linfocitos T de memoria con el consecuente rechazo del injerto celular. Estos resultados demuestran que las CMM no son del todo inmunoprivilegiadas, y que bajo determinadas condiciones un alotrasplante celular puede inducir la respuesta de linfocitos T de memoria (Nauta *et al.*, 2006).

Con todos estos datos, no cabe duda que se ha iniciado un nuevo camino para el tratamiento de muchas enfermedades, tanto en las que se requiere una reparación tisular como pueden ser los problemas articulares o ligamentosos, como en las enfermedades autoinmunes que con tanta frecuencia diagnosticamos en la clínica de pequeños animales. Por tanto, es necesaria la creación de protocolos de trabajo exhaustivos que ayuden a la realización de estudios clínicos y que confirmen *in vivo* las propiedades terapéuticas de estos elementos celulares.

BIBLIOGRAFÍA

- AGGARWAL, S.; PITTENGER, M.F. (2005): «Human mesenchymal stem cells modulate allogenic immune cell responses». *Blood* 105: 1815-1822.
- BAXTER, M.A.; WYNN, R.F.; JOWITT, S.N.; WRAITH, J.E.; FAIRBAIRN, L.J., BELLANTUONO, I. (2004): «Study of telomere length reveals rapid aging of human marrow stromal cells following in vitro expansion». *Stem Cells* 22: 576-682.
- BEN-AMI, E.; BERRIH-AKNIN, S.; MILLER, A. (2011): «Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases». *Autoimmunity Reviews* 10: 410-415.
- BIANCO, P.; ROBEY, P.G.; SIMMONS, P.J. (2008): «Mesenchymal stem cells: Revisiting history, concepts, and assays». *Cell Stem Cell* 2: 313-319.
- BLOCK, G.J.; OHKOUCI, S.; FUNG, F.; FRENKEL, J.; GRAGORY, C.; POCHAMPALLY, R.; DIMATTIA, G.; SULLIVAN, D.; PROCKOP, D.J. (2009): «Multipotent stromal cells are activated to reduce apoptosis in part by upregulation and secretion of stanniocalcin-1». *Stem Cells* 27 (3): 670-81.
- BURCHFIELD, J.S.; IWASAKI, M.; KOYANAGI, M.; URBICH, C.; ROSENTHAL, N., ZEIHAR, A. M. *et al.* (2008): «Interleukin-10 from transplanted bone marrow mononuclear cells contributes to cardiac protection after myocardial infarction». *Circulation Research* 103: 203-2011.
- CAPLAN, A.I. (2007): «Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine». *Journal of Cellular Physiology* 213: 341-347.
- CAPLAN, A.I. (1991): «Mesenchymal stem-cells». *Journal of Orthopaedic Research* 9: 641-650.
- CRISAN, M.; YAP, S.; CASTEILLA, L.; CHEN, C.W.; CORSELLI, M.; PARK, T.S.; ANDRIOLO, G.; SUN, B.; ZHENG, B.; ZHANG, L.;

- et al.* (2008): «A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs». *Cell Stem Cell* 3: 301-313.
- CHAMBERLAIN, G.; FOX, J.; ASHTON, B.; MIDDLETON, J. (2007): «Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing». *Stem Cells* 25: 2739-2749.
- DI-NICOLA, M.; CARLO-STELLA, C.; MAGNI, M.; MILANESI, M.; LONGONI, P.D.; MATTEUCCI, P. *et al.* (2002): «Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli». *Blood* 99: 3838-3843.
- DJOUAD, F.; BONY, C.; HAUPL, T.; UZE, G.; LAHLOU, N.; LOUIS-PLENCE, P.; APPARAILLY, F.; CÁNOVAS, F.; REME, T.; SANY, J.; JORGENSEN, C.; NOEL, D. (2005): «Transcriptional profiles discriminate bone marrow-derived and synovium-derived mesenchymal stem cells». *Arthritis Research and Therapy* 7: R1304-R1315.
- DE LA FUENTE LÓPEZ, R. (2004): *Caracterización de los condrocitos articulares humanos como células madre mesenquimales* [Tesis]. Dpto. Microbiología II, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
- GLENNIE, S.; SOEIRO, I.; DYSON, P.J.; F. LAM, F.; DAZZI, F. (2005): «Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells». *Blood* 105: 2821-2827.
- HERMIDA GÓMEZ, T. (2010): *Estudio descriptivo de las células madre mesenquimales en la articulación artrósica y su aplicación en terapia celular para reparar cartílago articular humano* [Tesis]. Dpto. de Medicina. Universidade da Coruña.
- JIANG, X.X.; ZHANG, Y.; LIU, B.; *et al.* (2005): «Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells». *Blood* 105: 4120-4126.
- KOLF, C. M.; CHO, E.; TUAN, R. S. (2007): «Mesenchymal stromal cells - Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche,

- self-renewal and differentiation». *Arthritis Research and Therapy* 9: 204-214.
- LAKSHMIPATHY, U.; VERFAILLIE, C. (2005): «Stem cell plasticity». *Blood Reviews* 19: 29-38.
- LUSTER, D.; ALON, R.; VON ANDRIAN, U.H. (2005): «Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutics targets», *Nature Immunology* 6: 1182-1190.
- MAFI, P.; HINDOCHA, S.; MAFI, R.; GRIFFIN, M.; KHAN, W.S. (2011): «Adult Mesenchymal Stem Cells and Cell Surface Characterization – A Systematic Review of the Literature» *The Open Orthopaedics Journal* 5 (Suppl 2-M4): 253-260.
- MARTINELLO, T.; BRONZINI, I.; MACCATROZZO, L.; MOLLO, A.; SAMPAOLESI, M.; MASCARELLO, F.; DECAMINADA, M.; PATRUNO, M. (2011): «Canine adipose-derived-mesenchymal stem cells do not lose stem features after a long-term cryopreservation». *Research in Veterinary Science* 91: 18-24.
- MENDES, S.; OBIN, C.; DZIERZAKN, E. (2005): «Mesenchymal progenitor cells localize within hematopoietic sites throughout ontogeny». *Development* 132: 1127-1136.
- MINASI, M.G.; RIMINUCCI, M.; DE ANGELIS, L.; BORELLO, U.; BERARDUCCI, B.; INNOCENZI, A.; CAPRIOLI, A.; SIRABELLA, D.; BAIOCCHI, M.; DE MARÍA, R.; *et al.* (2002): «The mesoangioblast: a multipotent, self-renewing cell that originates from the dorsal aorta and differentiates into most mesodermal tissues». *Development* 129: 2773-2783.
- MUGURUMA, Y.; YAHATA, T.; MIYATAKE, H.; SATO, T.; UNO, T.; ITOH, J.; KATO, S.; ITO, M.; HOTTA, T.; ANDO, K. (2006): «Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment». *Blood* 107: 1878-1887.

- NEWMAN, R.E.; YOO, D.; LEROUX, A.; DANILKOVITCH-MIAGKOVA, A. (2009): «Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells». *Inflammation and Allergy-Drug Targets* 8: 110-123.
- NAUTA, A.J.; WESTERHUIS, G.; KRUISSELBRINK, A.B.; LURVINK, E.G.A.; WILLEMZE, R.; FIBBE, W.E. (2006): «Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting». *Blood* 108: 2114-2120.
- NAUTA, A.J.; FIBBE, W.E. (2007): «Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells». *Blood* 110: 3499-3506.
- O'GARRA, A.; BARRAT, F.J.; CASTRO, A.G.; VICARI, A.; HAWRYLOWICZ, C. (2008): «Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease». *Immunological Reviews* 223: 114-131.
- PARK, S.H.; SIM, W.Y.; PARK, S.W.; YANG, S.S.; CHOI, B.H.; PARK, S.R.; PARK, K.; MIN, B.H. (2006): «An electromagnetic compressive force by cell exciter stimulates chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells». *Tissue Engineering* 12 (11): 3107-3117.
- PARK, J.; GELSE, K.; FRANK, S.; VON DER MARK, K.; AIGNER, T.; SCHNEIDER, H. (2006): «Transgene-activated mesenchymal cells for articular cartilage repair: a comparison of primary bone marrow-, perichondrium/periosteum- and fat-derived cells. *Journal of Gene Medicine* 8: 112-125.
- PITTENGER, M.F.; MACKAY, A.M.; BECK, S.C.; JAISWAL, R.K.; DOUGLAS, S.R.; MOSCA, J.D.; MOORMAN, M.A.; SIMONETTI, D.W.; CRAIG, S.; MARSHAK, D.R. (1999): «Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells». *Science* 284: 143-147.
- PROCKOP, D.J. (1997): «Marrow stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissues». *Science* 276: 71-74.

- PROCKOP, D.J., YOUN, O.H.J. (2011): «Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs): Role as Guardians of Inflammation» *Molecular Therapy* 20: 14-20.
- REN, G.; ZHANG, L.; ZHAO, X.; XU, G.; ZHANG, Y.; ROBERTS, A. I.; *et al.* (2008): «Mesenchymal stem cell mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide». *Cell Stem Cell* 2: 141-50.
- RAFFAGHELLO, L.; BIANCHI, G.; BERTOLOTTO, M.; MONTECUCCO, F.; BUSCA, A.; DALLEGRI, F.; *et al.* (2008): «Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche». *Stem Cells* 26: 151-62.
- RONCAROLO, M.G.; BATTAGLIA, M.; GREGORI, S. (2003): «The role of interleukin 10 in the control of autoimmunity». *Journal of Autoimmunity* 20(4): 269-72.
- RYAN, J.M.; BARRY, F.P.; MURPHY, J.M.; MAHON, B.P. (2005): «Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection». *Journal of Inflammation* 2: 8.
- SALEM, H.K.; THIENERMANN, C. (2010): «Mesenchymal stromal cells: Current understanding and clinical status». *Stem Cells* 28: 585-596.
- SAKAGUCHI, Y.; SEKIYA, I.; YAGISHITA, K.; MUNETA, T. (2005): «Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues - Superiority of synovium as a cell source». *Arthritis and Rheumatism* 52: 2521-2529.
- SASAKI, M.; ABE, R.; FUJITA, Y.; *et al.* (2008): «Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type». *Journal of Immunology* 180: 2581-1587.
- SATO, K.; OZAKI, K., OH, I.; *et al.* (2007): «Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cell». *Blood* 109: 228-234.

- SELMANI, Z.; NAJI, A.; ZIDI, I.; FAVIER, B.; GAIFFE, E.; OBERT, L.; *et al.* (2008): «Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells». *Stem Cells* 26: 212-22.
- SCHIPANI, E., KRONENBERG, H.M. (2009): «Adult mesenchymal stem cells». The Stem Cell Research Community». *StemBook*. January 31, ed.
- SON, B.R.; MÁRQUEZ-CURTIS, L.A.; KUCIA, M.; *et al.* (2006): «Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cell in vitro is regulated by stromal derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases». *Stem Cells* 24: 1254-1264.
- TAKASHIMA, Y.; ERA, T.; NAKAO, K.; KONDO, S.; KASUGA, M.; SMITH, A.G.; NISHIKAWA, S. (2007): «Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation». *Cell* 129: 1377-1388.
- TODD, J.; WANNEMUEHLER, T.J.; MANUKYAN, M.C.; BREWSTER, B.D.; ROUCH, J.; POYNTER, J.A.; YUE WANG; MELDRUM, D.R. (2012): *Advances in Mesenchymal Stem Cell Research in Sepsis Journal of Surgical Research* 173: 113-126.
- THOMAS, G. (2002): «Differentiation plasticity of hematopoietic cells». *Blood* 99: 3089-4101.

APLICACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE (CMM) EN PROBLEMAS ARTICULARES DE LOS PEQUEÑOS ANIMALES

PROF. DRA. PALOMA GARCÍA FERNÁNDEZ

Profesora Titular Universidad Anestesia y Cirugía – HCVC

Facultad de Veterinaria de Madrid – UCM

Ambassador Member AOVET – ECVS Resident

11 de junio de 2012



Dentro de la clínica de los pequeños animales entre el 53 y el 70% de los pacientes acuden a la consulta del veterinario por presentar una cojera en alguna de las extremidades. La cojera se define como la disfunción mecánica en la locomoción de un paciente. Habitualmente el

origen de la misma radica en alguna de las extremidades, aunque también puede ser el un signo más de algún problema sistémico que altere alguna de manera directa las regiones de los miembros (por ejemplo, en la Leishmaniosis la afectación articular) o bien a otro de los sistemas corporales que intervienen directa o indirectamente en la locomoción, como por ejemplo las alteraciones del sistema nervioso, de los órganos de los sentidos.

Me quiero centrar solo en aquellas cojeras que expresan una alteración en el aparato locomotor, ya que de todas las cojeras que presentan nuestro animales, hasta el 80% radica en alguno de los miembros del paciente. Siendo mucho más frecuente además las cojeras del miembro posterior frente a las del anterior, con una ratio aproximadamente del 75% frente al 25%, respectivamente. Y como otro dato más, remarcar que las lesiones articulares tienen una mayor prevalencia frente al resto de patologías o lesiones que pueden presentar en cualquiera de los miembros.

Llegar a un diagnóstico dentro de este campo que centraría el trabajo de los traumatólogos y ortopedas veterinarios, tiene cierta complejidad por la multitud de razas, patologías posibles y pruebas diagnósticas de las que disponemos hoy en día, y en las que debemos estar instruidos, pero no deja de ser un aliciente en nuestra profesión y un gran beneficio para el paciente, que con el diagnóstico precoz se verá recuperado de manera temprana, ya que en muchos de estos casos, el/los tratamientos que podemos aplicar tienen mejores resultados que en lesiones muy crónicas e incluso se nos abre el abanico de posibles tratamientos para la misma lesión en diferente estadio.

La cojera puede corresponder con la expresión pura del dolor en alguna parte del miembro, o bien puede ser la expresión de la incompetencia mecánica funcional del mismo, incluso sin estar presente el componente doloroso o inflamatorio; y estos son unos datos que debemos recoger de manera rutinaria durante nuestra exploración y que así como el origen de la lesión serán componentes importantes para instaurar el tratamiento más adecuado.

Dentro de todas las patologías ortopédicas que afectan a las articulaciones de los pequeños animales, dependiendo de la edad, podemos llegar a diferentes diagnósticos, siendo los más frecuentes los que apare-

cen en la Tabla 1. Pero todas ellas acaban y dan lugar a la «enfermedad degenerativa articular (EDA) u Osteoartritis (OA)», patología de altísima incidencia tanto en los pacientes veterinarios como en las personas. Por ello, el desarrollo de tratamientos para paliar los síntomas y consecuencias de esta patología es un empeño constante de la comunidad científica, de las empresas farmacéuticas (analgésicos, antiinflamatorios, antitumorales...) y de biomateriales (desarrollo de diferentes tipos prótesis, placas, fibras, etc.) que ayudan a todos los pacientes que la sufren, a mejorar su condición y calidad de vida. Como ejemplo podemos dar el dato de que en EEUU anualmente se emplean más de 1,32 billones de \$ para el tratamiento de la rotura del ligamento cruzado anterior en los pequeños animales, una cifra nada despreciable.

TABLA 1. *Diagnósticos*

Animales jóvenes	Animales adultos	Ambos
<u>ENFERMEDADES DESARROLLO:</u> — DISPLASIA DE CADERA — DISPLASIA DE CODO: OCD/NUPA/ NUPC — NECROSIS ISQUÉMICA CAB. FEMORAL — OSTEOCONDritis DISECANT (OCD) hombro	— ROTURA LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR — ROTURA MENISCO MEDIAL — ENFERMEDADES PARASITARIAS — ARTRITIS EROSIVAS — POLIARTRITIS TIPO IV	<u>TRAUMATISMOS:</u> — FRACTURAS ARTICULACIONES — LUXACIONES

Los principales signos a tratar en todas estas lesiones y enfermedades son: el dolor, la inflamación y por supuesto la cojera que en los pacientes se produce. Y por este motivo, también el tratamiento tan novedoso con Células Madre (CMM), se esta incorporando en nuestra clínica y especialidad, ya que además con el mismo, se postula que la regeneración del cartílago articular, incluso se podría ver beneficiado por el potencial de regenerador tisular por parte de las CMM en todas aquellas articulaciones afectadas.

La terapéutica basada en las células ha surgido como una herramienta prometedora en la medicina regenerativa. Las células madre son células que pueden renovarse ellas mismas a través de la división celular mitótica y diferenciarse para constituir diferentes tipos de células, como por ejemplo el hueso o el tejido nervioso.

Cuando se encuentran formando la capa más interna del blastocisto se denominan células madre embriogénicas y en el tejido adulto se llaman células madre adultas. Las células madre embrionarias son pluripotentes, lo que significa que se pueden diferenciar formando cualquiera de los tres tejidos germinales: endodermo, mesodermo y ectodermo. De cualquier forma las células madre adultas son multipotentes, lo que significa, que tienen el potencial para diferenciarse a múltiples, pero limitados linajes.

Uno de los grandes y recientes descubrimientos de la biología molecular fue la identificación de los factores de transcripción que pueden inducir pluripotencia en células del linaje somático. La utilidad terapéutica de esta técnica ha sido demostrada en un modelo murino de las células falciformes en la anemia. Los fibroblastos de la piel pueden ser revertidos para inducir células madre pluripotentes y diferenciarse hasta formar progenitores hematopoyéticos, los cuales tienen el alelo de la hemoglobina falciforme, el cual puede sustituirse con el alelo normal antes de volver a trasplantarse en el organismo afectado. La prueba de este concepto permite la posibilidad de que células específicas, afectadas con problemas genéticos como la talasemia o la anemia falciforme, puedan ser tratadas de esta forma.

Aunque las aplicaciones clínicas de las células madre están en su comienzo, el uso de células madre mesenquimales de origen adiposo, ha sido recomendado para el tratamiento de enfermedades caninas como la OA del codo y de la cadera. Sin embargo la mejora de este tratamiento no se conocen a largo plazo los resultados ni el mecanismo.

Para el estudio de estos parámetros, además es necesario avanzar en el estudio de los marcadores biológicos, que tienen el objetivo de informar sobre el estado fisiológico o patológico de un órgano o tejido específico. Los biomarcadores son un indicador para un proceso

biológico normal, un proceso patológico o la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Pueden ser usados de muchas maneras:

- como herramienta diagnóstica para la identificación de pacientes con enfermedades o cuya condición no es normal;
- como indicador del estadiaje de una enfermedad o para la clasificación de la extensión de una enfermedad;
- como indicador del pronóstico de una enfermedad;
- para la predicción y monitorización de la respuesta clínica a una intervención, como por ejemplo como sustituto de medidas de los resultados o puntos terminales de las enfermedades. En la fase I y II de ensayos para ver la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones y también para estudios *in vitro* o estudios modelos experimentales.

Típicamente los biomarcadores se miden en suero, en plasma o en orina. Pero también pueden ser medidos en otros fluidos locales como la saliva, el líquido sinovial, las lágrimas, humor acuoso, el líquido cefalorraquídeo o en muestras de tejido biopsiado. El biomarcador perfecto sería específico para el tejido afectado y la patología, sensible a los cambios de la progresión de la enfermedad o a los cambios de la intervención terapéutica y predictivo para el progreso de la enfermedad.

Los componentes de los biomarcadores se encuentran distribuidos por todo el organismo y están especializados. Concretamente para la OA y la inflamación en los pequeños animales serían: proteoglicanos (7D4, 3B3, CS846, sulfato de queratan, 5D4, BC3, BC14...), marcadores del cambio de colágeno (PIICP, PIIANP/PIINP, CTXII, C2C/UC2C, COL CEQ, HELIX/II...), proteína de la matriz del cartílago oligomérico, etc. Todo proceso que curse con inflamación aguda, tendremos unas sustancias características que podremos detectar en los pacientes. Así el TNF α , IL6 y las adipquinas nos caracterizaran inflamación sistémicas. Las adipquinas están asociadas a enfermedades como el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, tanto en humana como en perros o gatos. Los niveles circulantes de las adipquinas se incrementan en diabetes

tipo II humana y en la obesidad. $\text{TNF}\alpha$ es la mejor adipoquina caracterizada, conocida por originar resistencia a la insulina a varios niveles, sobre todo en el hipotálamo y en los adipocitos. Ambas, disminución de la sensibilidad a la insulina y aumento del $\text{TNF}\alpha$ circulante se han encontrado también en perros obesos, sugiriendo que están relacionados en estas especies. Cuando se consigue una pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina en humanos, gatos y perros. PAI1 y $\text{TNF}\alpha$ se incrementan en la obesidad humana y tienen relación con la resistencia a la insulina, mientras que el factor de crecimiento nervioso (CNGF) se aumentan en obesidad y con síndrome metabólico en mujeres. Estas son conocidas como adipoquinas en perros y gatos, pero no han sido asociados con el desarrollo de la resistencia de la insulina en ellos hasta la fecha.

ADIPOQUINAS Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

La obesidad se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado sistémico crónica, con incremento de los niveles de los marcadores inflamatorios como son la Proteína C reactiva, IL6 y $\text{TNF}\alpha$. Los niveles de IL1b se incrementan en humanos obesos, la combinación de IL1b y IL6 incrementan los riesgos de padecer diabetes tipo II y síndrome metabólico. Se produce un incremento de IL10 en suero con la obesidad y en contraste a otras citoquinas secretadas por los adipositos blancos, la IL10 se piensa que juega un papel antiinflamatorio, por lo cual sus niveles de concentración está regulada por los agentes proinflamatorios como lipopolisacaridos y el $\text{TNF}\alpha$. Además de los efectos de las proteínas de fase aguda y de las citoquinas proinflamatorias, la leptina es un modulador significativo de las respuestas inmunitarias e infamatorias, incluyendo la activación de neutrófilos, macrófagos, células natural killer y la proliferación de linfocitos. Existen pruebas que demuestran una importante función antiinflamatoria de la adiponectina, y de la hipoadiponectinemia observada en obesidad, se ha asociado con elevados niveles de varias citoquinas proinflamatorias como IL6, IL8 y el $\text{TNF}\alpha$, lo que sugiere que elevados niveles de estas citoquinas endógenas, pueden ser directamente responsables de la inhibición de la secreción de adiponectina.

ADIPOQUINAS Y ENFERMEDADES ORTOPÉDICAS

El aumento del riesgo de enfermedades ortopédicas como la OA, puede ser explicados por un efecto de sobrecarga mecánica de la obesidad. Sin embargo la OA en las articulaciones que no cargan peso como las manos, está también asociada con el incremento del índice de masa corporal en humanos, y la mejoría sintomática en la OA, está relacionado con la pérdida de grasa corporal del peso total. Por lo tanto, otro mecanismo etiopatogénico como el metabolismo, puede contribuir a la asociación entre la OA y la obesidad. Por ejemplo, la leptina y adiponectina se han detectado en el líquido sinovial de pacientes humanos de OA. La expresión de leptina es regulada en ambos por osteofitos y cartílago obtenidos de pacientes con OA; y esta adipoquina puede incrementar los efectos de citoquinas proinflamatorias en condrocitos. Un estudio reciente ha demostrado que la grasa infrapatelar y los osteofitos son la mayor fuente de adipoquinas presentes en el líquido sinovial, sugiriendo que la producción de adipoquinas locales dentro de la articulación, puede contribuir al desarrollo de la OA.

En cuanto a la terapia con células madre como terapia regenerativa, en humanos la fase I de las pruebas clínicas, han demostrado seguridad del potencial terapéutico en los defectos de los huesos largos, osteogénesis imperfecta, enfermedad hematopoyética y en el tratamiento del rechazo. Sin embargo, no se conocen los mecanismos a los que se deben sus efectos terapéuticos. Se han identificado tres tipos de líneas de células madre: embrionarias, perinatales o fetales y células madre adultas, incluyendo las mesenquimales del estroma, hematopoyéticas y neurales. Las células madre se definen como indiferenciadas que poseen la habilidad de dividirse hasta el infinito o prolongados periodos en cultivo y que pueden llegar a dar células muy especializadas, características de cada capa germinal embrionaria, aunque un cigoto fecundado se caracteriza como totipotente, las células madre embrionarias se consideran pluripotentes, y las células madre adultas son multipotentes, refiriéndonos así a la habilidad de cada tipo de célula madre para diferenciarlas en una o más de linajes de capas germinales.

Existe un debate y confusión en cuanto a la bibliografía sobre la identidad de las células madre porque los tipos de test usados para definir

las líneas difieren y no están estandarizados. Organismos (USNIHSCR, ISCT) se han puesto de acuerdo para definir los linajes incluyendo la habilidad *in vitro* para diferenciarse en los diferentes linajes: osteoblasto, condrocitos y adipocitos; y para las células madre embrionarias como la formación de teratomas al inyectarlos en ratones inmunodeficientes.

Las CMM derivadas del tejido adulto se pueden obtener de la médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, del músculo y de otros incluyendo cartílago, tendón, tonsilas, pulpa dental y ligamento periodontal, hueso trabecular. Las CMM derivadas de la médula ósea han sido las más estudiadas para aplicaciones clínicas básicas y traslacionales. Las del cordón umbilical parecen que tienen menos rechazo, por eso tienen cierto interés su almacenaje. Las de origen de médula ósea han sido usadas en perros, caballos y animales de laboratorio con el fin de mejorar la regeneración del cartílago, hueso, discos intervertebrales, nervio y funciones cardíacas. En cuanto a las de origen de tejido adiposo o del cordón umbilical existen menos estudios.

Varias pruebas indican que las CMM también tienen la función de secretar factores tróficos que afectan a las células del tejido adyacentes como citoquinas y quimioquinas que modulan reacciones inmunes locales e inflamatorias. Se piensa que las CMM son inmunotolerantes y las alogénicas son probablemente más seguras, aunque hay estudios contradictorios.

En cuanto a la aplicación potencial de las CMMS en ortopedia de los pequeños animales, son múltiples las hipótesis que se barajan. Aunque existen muchas publicaciones explicando las propiedades de las CMM en cultivo, en el caso de las CMM de perros son limitadas. En 2005, Volk *et al.*, describieron la capacidad osteogénica de las CMM derivadas de la médula ósea canina en respuesta a varias condiciones de diferenciación osteogénica. Los resultados de este artículo sugirieron que la edad afectaba a la habilidad de las CMM caninas *in vitro*, en contraste con las CMM humanas. Las CMM caninas no promovían la osteogénesis en respuesta a los estimulantes clásicos usados en humanos y las CMM murinas en osteoblastos. En 2008, Neupane y su equipo publicaron el estudio más exhaustivo de las CMM derivadas del tejido adiposo canino hasta el momento. Estos autores defienden

que las CMM autólogas caninas muestran una proliferación más lenta que las humanas en cultivo, mientras que las CMM autólogas caninas no se someten a adipogénesis u osteogénesis cuando son expuestas a condiciones de diferenciación usadas en cultivos de células humanas. Fueron necesarias modificaciones en los protocolos de diferenciación para conseguir diferenciación *in vitro*.

En cuanto a la utilización de las CMM en la OA, estas pueden ser útiles en el tratamiento para la OA. En 2007 y 2008, Black *et al.*, publicaron dos artículos, describiendo la eficacia y seguridad clínica de las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (una mezcla de las CMM, fibroblastos, pericitos y células endoteliales) para el tratamiento de la artritis de cadera y la displasia del codo. Mientras que para la displasia de cadera utilizaba un grupo control, el trabajo de la displasia de codo no utilizaba grupo control; concluyendo en ambos artículos que este tratamiento podría ser utilizado satisfactoriamente para tratar la artritis de cadera y codo en perro. Pero estos estudios poseen numerosas limitaciones, desde el punto de vista del diseño del estudio así como de la significación y potencia estadística. Además los casos incluidos fueron escasos. Sin embargo este estudio sirve de prueba de concepto para futuros estudios de pruebas clínicas, controladas, randomizados y más objetivas.

Se ha propuesto que la utilización de las CMM podría tener un papel en la regeneración de la cicatrización del menisco. Esta es una complicación secundaria común a la rotura del ligamento cruzado craneal. La mayoría de los daños meniscales incluye daño del polo caudal avascular del menisco medial. El tratamiento consiste en la eliminación de la porción lesionada del menisco que mejora la cojera y los signos clínicos pero que falla al restaurar la función del menisco. Las CMM pueden tener un papel potencial en la reparación del menisco y/o en la regeneración del menisco. Desde el enfoque de la reparación del menisco las CMM pueden mejorar la habilidad del menisco avascular hasta que cicatrice, permitiendo a los cirujanos tratar satisfactoriamente los típicos desgarros meniscales suturándolos. Desde el punto de vista de la regeneración meniscal las CMM, introducidas en la articulación de la rodilla, con un menisco dañado, pueden proporcionar factores tróficos que estimulen los tejidos del hospedador para regenerar el tejido

meniscal. Por último, las CMM pueden tener un papel en la reparación meniscal sirviendo como células progenitoras en la construcción tisular de injertos. Mientras estas estrategias son viables conceptualmente, es necesario mucho trabajo adicional para llegar a que esto sea una realidad en la clínica de los pequeños animales.

Las CMM son una elección lógica para las terapias de reparación de hueso, debido a que las CMM derivadas de la médula originadas del hueso, son las precursoras de las células que forman el hueso. A pesar de este hecho, ensayos clínicos y experimentales que usan las CMM para aumentar la cicatrización del hueso han obtenido resultados contradictorios. Algunas publicaciones demuestran que la cicatrización del hueso se acelera cuando se compara con grupos control, mientras que otras publicaciones no obtienen efectos significativos. Por diversas razones las CMM de diferentes donantes muestran diferentes habilidades para favorecer la osteogénesis *in vitro* y formar hueso *in vivo*. Una estrategia para maximizar la habilidad de las CMM acelerando la cicatrización del hueso, es mejorar su habilidad para modular las rutas osteogénicas a través de la modulación de dos vías de señalización (PPAR γ y WNT). Experimentos llevados con células humanas y en ratón han validado este efecto, demostrando la viabilidad de este efecto en modelos animales, pero se debe validar para perros en clínica. Un obstáculo adicional en la regeneración de hueso parece ser el método de envío de las CMM hasta el hueso afectado. Con la inyección directa, las células no duran en el hueso afectado más de unos días, como mucho una semana. Así, las CMM parece que necesitan ser introducidas en el defecto del hueso junto con una sustancia portadora como, por ejemplo, los geles de fibrina, colágeno, esponjas, polímeros sintéticos, injertos autólogos de esponjosa o cortico-esponjoso.

La dirección futura del tratamiento con CMM necesita estudios que profundicen en la biología de las CMM concretamente de los pequeños animales y hacia del desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados, que estadísticamente tengan significación y que eviten la falsedad que tienen la descripción de casos clínicos aislados, que solo acaban proporcionando informaciones confusas, como si de un efecto placebo se tratara.

GASTÓN RAMÓN (1886-1973). EL VETERINARIO QUE REVOLUCIONÓ LA MEDICINA PREVENTIVA

DR. JUAN ALBERTO GALÁN TORRES

Teniente Coronel Veterinario. Doctor en Veterinaria.

Jefe del Servicio de Microbiología Higiene y Sanidad Ambiental

Centro Militar de Veterinaria de la Defensa, Madrid

24 de septiembre de 2012



Me resulta muy grata la oportunidad de presentar, en una sesión de esta Real corporación, la figura de un veterinario ilustre y de merecido prestigio internacional. Hablar del profesor Ramón tiene un especial significado para mí, no en vano, durante muchos años hemos venido elaborando la anatoxina tetánica en nuestro Servicio de Microbiología del Centro Militar de Veterinaria, para inmunizar los efectivos equinos dependientes del Ministerio de Defensa.

El profesor Gastón León Ramón nació el 30 de septiembre de 1886 en Bellechaume, una pequeña localidad del norte de Francia situada a unos 130 km. de París. Sus ancestros familiares eran de origen catalán, asentados en la población desde comienzos del siglo XVII. Allí, rodeado de campos de cereales y hermosos bosques, pasó su primera infancia. Sus padres, León y Clemence, eran panaderos en Sens y en esa ciudad comenzó Ramón sus estudios primarios.

En Sens, cuya catedral es una de las primeras grandes manifestaciones del arte gótico, Ramón asiste al parvulario y después a la escuela municipal. La escuela estaba lejos de su casa y tenía algunas dificultades para trasladarse, sobre todo en invierno. En ocasiones llegaba tiritando de frío y su salud se resentía, ya que sufría de episodios de bronquitis y asma, que le acompañarían toda su vida.

Alumno brillante, su maestro recomienda a su padre que solicite una beca en el liceo. Sin embargo, éste rehúsa y asume los gastos trabajando más y ahorrando. A los doce años, en 6.º curso, figura con honores en diversas materias. Después de un año de preparación especial en el Liceo de Roanne, en el que obtiene excelentes notas, es aceptado en la Escuela Nacional Veterinaria de Alfort, en 1905.

Era más difícil el ingreso en una escuela de veterinaria que ser admitido en una facultad de medicina, donde se accedía sin el menor examen. Sin embargo, debe alistarse en el 30.º Regimiento de Artillería de Orleans durante un año, antes de iniciar sus estudios profesionales en Alfort, en 1906. En la Escuela, dirigida por Gustave Barrier, se aplica una estricta disciplina. Gastón se interesa por la química y las enfermedades infecciosas, y más por el trabajo de laboratorio que por el ejercicio clínico.

En 1910, justo el año de su graduación, se producen unas importantes inundaciones en París y Maisons d'Alfort debido a las fuertes lluvias y al desbordamiento del Sena. Para desplazarse es preciso recurrir a barcas que suministra el Ejército y la Escuela es utilizada como albergue benéfico e incluso como maternidad. Con su carácter afable y generoso, Gastón Ramón ayuda muy eficazmente y su labor ejemplar es reconocida con la concesión de una Cruz al Mérito Agrícola.

Estudia química con Gabriel Adam, colaborador de Duclaux en la Sorbona, y con Agustín Monvoisin, especialista en análisis lácteos. Monvoisin añadía una pequeña cantidad de formol a la leche para evitar su alteración durante los análisis.

Se inicia en las técnicas de la fotografía en color, siguiendo los procedimientos de Lumière. Pasa un año en el departamento de enfermedades infecciosas, dirigido por Henri Vallée, sucesor de Nocard. Tras su graduación y un examen de oposición, consigue un empleo en el servicio veterinario del Departamento del Sena, en los mataderos de Villette.

Vallée le presentará a Émile Roux, director del Instituto Pasteur, que buscaba un colaborador para el servicio de seroterapia de Garches. Era un trabajo agotador: inmunización de centenares de caballos y recogida de los sueros.

El Anexo de Garches estaba dirigido por Alexis Prévot, graduado en Alfort y personaje puntilloso y de mal carácter. Gastón era consciente de que no estaba allí para dedicarse a la investigación, sino para cumplir con una tarea estrictamente práctica.



Gastón Ramón en Garches, hacia 1918. Instituto Pasteur.

Por aquellos años, la difteria continuaba haciendo estragos y era un verdadero azote de la población infantil. El único tratamiento eficaz, al igual que para otras enfermedades, eran el suero inmune específico obtenido en caballos previamente inoculados con la toxina diftérica. Sin embargo, estos sueros presentaban problemas de conservación, y al cabo de unos días se alteraban, formaban precipitados y se contaminaban. Roux solicita de Ramón que encuentre una solución a este problema. El joven veterinario emplea, con éxito, el formaldehído y es felicitado por ello. Obtiene permiso para utilizar un pequeño cuarto como laboratorio. Lee los trabajos de Delafond, Toussaint, Bouley, Nocard, Chauveau, Vallée...

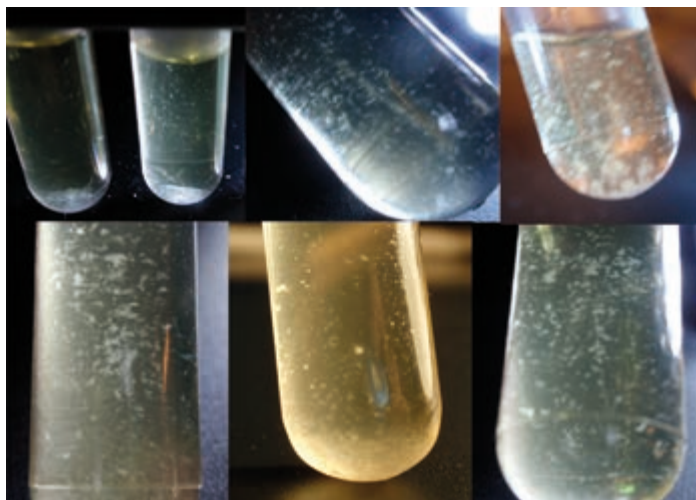


El pabellón de los Cien Guardias, anexo del Instituto Pasteur en Garches. 1899.

Con gran perseverancia, y a pesar de los reproches de Prévot, que incluso le llega a echar en cara el uso de una linterna de proyección para la lectura de la reacción de floculación, Gastón se aplica con gran tesón en sus trabajos. Estudia a fondo el fenómeno de la floculación, que se produce cuando se enfrenta la toxina y su correspondiente suero antitóxico.

En 1917, se casa con Marthe Momont, sobrina del Dr. Roux. Tendrán tres hijos: Paul, Jean y Marcelle. Al año siguiente estalla la guerra.

El Instituto Pasteur perderá a veinticinco de sus miembros entre personal científico y auxiliar. Durante este periodo muere Elie Metchnikoff.



Floculación de la mezcla de toxina tetánica y suero inmune de cobaya.

Foto del autor.

El 10 de diciembre de 1923, el Dr. Roux presenta, en nombre de Ramón, una nota a la Academia de Ciencias sobre el descubrimiento de la anatoxina diftérica, cuyas características son: inocuidad, estabilidad, irreversibilidad y poder inmunizante. Las más importantes aportaciones de Ramón se pueden centrar en las siguientes: la reacción de floculación, las anatoxinas, los adyuvantes de la inmunidad y las vacunas asociadas.

En 1931 descubre los adyuvantes de la inmunidad. Observó que la reacción a la inyección, con formación de un nódulo o pequeño absceso, incrementaba la respuesta inmunitaria. Así, utiliza la tapioca (fécula extraída de la mandioca o yuca), la papaína (enzima de la papaya), el cloruro cálcico, el fosfato cálcico, el hidróxido de aluminio. También logra un incremento del valor antigénico intrínseco mediante el empleo de toxinas muy activas obtenidas mediante la utilización de medios de cultivos especiales.

Lundi 3 Dec. 1923
 Mon cher ami, Je présente votre note
 d'aujourd'hui en la relisant je trouve que
l'anatoxine a une consonnance trop
 proche de celle de la toxine dans la langue
 et donnera lieu à confusion dans le langage.
 Je propose d'appeler la toxine ayant perdu
 sa virulence la toxine antigénique extoxine
 ou mieux encore holoxine. Anatoxine se dit
 moi si cela vous agréa afin que je corrige dans
 les imprimés mes chers amis.
 Deux personnes qui ont eu l'expérience de
 ces deux notions de germes ont vu que
 la holoxine elle est une solution locale
 après virus et une solution de température
 d'indus de 39°. Sans malade sérieux. Il
 semble que la température doit être.
 Ceci se réfère aux malades.
 Mais tout va bien.
 L'ambrosie blanche de la confusion
 et vous saluez mes affectueux sentiments.
 Louis Vaillant à Gland

Nota del Dr. Roux a Ramón sobre la denominación de la anatoxina diftérica.
 Instituto Pasteur, 1923.

Observa que la aplicación de determinados antígenos bacterianos estimulaba la respuesta frente a otros que se inyectaran a continuación, e incluso simultáneamente. Esto se lleva a la práctica con el empleo de vacunas asociadas, lo que supondrá, además, comodidad de aplicación.

Thomas Glenny y Bárbara Hopkins habían observado que el formol hacía perder su virulencia a la toxina diftérica, y la utilizaron para inmunizar caballos con la finalidad de obtener los sueros. También la trataban con yodo y empleaban mezclas de toxina y suero antitóxico, realmente difíciles de manejar, y nunca llegaron a establecer su empleo en seres humanos. Por otro lado, Löewenstein, del instituto de higiene austriaco, había tenido éxito inmunizando cobayas frente al tétanos, aunque afirmaba que la toxina tetánica se prestaba mal a la acción del formol.

Glenny escribiría, en 1925: «Sólo después de la introducción de la floculación por Ramón es cuando se ha podido realizar en gran escala

los trabajos sobre las toxinas modificadas, siendo un método sencillo para poder estimar el valor de éstas, lo cual era extremadamente difícil de apreciar en el animal. Y ha aportado un rigor científico hasta entonces desconocido en materia de vacunas».

En noviembre de 1933, fallece Émile Roux, y con su muerte Ramón pierde a su maestro y protector. Entonces se desencadena una fuerte campaña de descrédito y calumnias, y se desarrolla un movimiento, la denominada «Liga contra las vacunaciones», de la que forma parte Léon Daudet, colaboracionista de la Francia ocupada y que llegaría a secretario de estado de información y propaganda del Gobierno de Vichy.

Otro personaje que participó de manera destacada en estas campañas de desprestigio, orquestadas por una parte de la prensa, fue Philippe Henriot. Gastón Ramón acusaría estos golpes al fruto de su gran labor científica, sobre todo cuando proceden de la propia «Maison» de Pasteur de la que él es asistente del director, sucediendo a Calmette en el cargo; y Louis Martin se convierte en director.

El 14 de febrero de 1939, Ramón envía una carta al Consejo de Dirección del Instituto Pasteur, que no le sostuvo en esta lucha para hacer reconocer el beneficio de su descubrimiento: *«celos y enemistades que hasta allí se ejercitaban a hurtadillas, debían estallar a plena luz, hace ocho meses, bajo el pretexto del voto por el Parlamento de la obligación de la vacunación antidiftérica y debía manifestarse bajo la forma de una campaña páfida de denigración, de mentiras y de calumnias, con respecto a los métodos de inmunización preventiva del hombre, que había puesto a punto y progresivamente perfeccionado poco a poco»*.

Ramón funda, en 1935, junto con Robert Debré y Pasteur Vallery-Radot, la Revista de Inmunología, que más tarde pasará a denominarse Revista de Inmunología y Terapia Antimicrobiana, siendo su redactor jefe R. Richou.

En otoño de 1938, se inaugura un nuevo edificio en el Anexo de Garches. El acto es presidido por el Ministro de Salud Pública y es

Ramón quien pronuncia el correspondiente discurso. Recuerda y hace tuyas las palabras de Louis Pasteur en la ceremonia de inauguración del Instituto que lleva su nombre, cincuenta años atrás, dirigidas a Carnot, Presidente de la República francesa. Había dicho Pasteur: «[...] *dos leyes contrarias aparecen hoy en lucha, una ley de sangre y muerte que cada día imagina nuevos medios de combate y obliga a los pueblos a estar siempre prestos para el campo de batalla, y una ley de paz, de trabajo, de salvación que solo piensa en librar al hombre de los azotes que le asedian. La una no busca más que las conquistas violentas, la otra solo el alivio de la humanidad [...]*».

Ramón, que estuvo solo en sus comienzos, llegaría a tener un gran número de colaboradores y alumnos, como Zoeller, Grasset, Descombey, Nelis, Legroux, Lafaille, Lemetayer, Jean Bernard, Paul Thirolloix, George Sée, Gilbrin... Y también grandes amigos y defensores, Robert Debré, Rèmey Richou, d'Antonna, Bressou...



Carta de Ramón al Consejo de Administración del Instituto Pasteur sobre su toma de posesión como director. 1940. Instituto Pasteur.

Gastón Ramón fue propuesto para el Premio Nobel por Jules Bordet, que lo había obtenido en 1919, por su descubrimiento de la acción bactericida del suero y el desarrollo del sistema del complemento.

En 1940, durante la ocupación alemana, es nombrado director del Instituto Pasteur, cargo que solo desempeñará unos meses por algunos desacuerdos con el consejo de administración de la Institución. Le sucederá J. Tréfouel, que en alguna ocasión pondrá en duda la prioridad de Ramón en sus descubrimientos.

La anatoxina tetánica sería muy empleada por las tropas aliadas durante la segunda guerra mundial. Los resultados fueron tan satisfactorios, que le llevaría a decir al Mariscal Montgomery: *«El mayor adelanto de la medicina militar ente las dos guerras mundiales ha sido la vacunación antitetánica»*.

Ramón visitó España en abril de 1951, y participó en Madrid en la III Reunión de Sanitarios Españoles, trasladándose posteriormente a León, donde pronunció una conferencia y visitó la Facultad de Veterinaria.



Visita de Gastón Ramón a la Facultad de Veterinaria de León. La dama con sombrero es la esposa de Ramón. Cortesía del profesor Francisco Rojo. 1951.

Después de brotes anteriores ocurridos en Rusia y Europa Central, la peste bovina hace su aparición en Bélgica, en 1920, a raíz del tránsito por el puerto de Amberes, de cebúes procedentes de la India con destino Brasil. Era preciso que los países se implicaran en la lucha contra las enfermedades infecciosas animales y su control. Como relata el insigne veterinario Emmanuel Leclainche en su Historia de la Medicina Veterinaria: *«este hecho causa gran sorpresa y alarma, ya que no se había previsto en absoluto la introducción de la enfermedad por ese conducto. [...] Francia toma la iniciativa de convocar una Conferencia Internacional en París, del 25 al 28 de marzo de 1921, a la que son invitados todos los países. Cuarenta y dos estados y colonias responden a la invitación. La Conferencia examina la situación sanitaria, especialmente respecto a la peste bovina, la fiebre aftosa y la durina, y estudia el intercambio de información entre países, así como las medidas sanitarias aplicables a las exportaciones».*

Así fue fundada la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), con sede en París. Ramón sucedería a Leclainché como director general de la OIE, en mayo de 1949, cargo que desempeñará durante diez años.



*Sede de la OIE. La Organización Internacional de la Sanidad Animal. París.
Foto del autor.*

Su trabajo fue arduo, potenció la organización de Oficinas regionales en América y Asia, publicó numerosas monografías consagradas a la anemia infecciosa equina, fiebre aftosa, mixomatosis, tricomoniasis bovina, tuberculosis; y particularmente importantes fueron sus estudios sobre problemas epidemio-epizoóticos y de inmunología, como es el caso de los portadores del virus aftoso. También impulsa la estandarización de productos biológicos para la tuberculosis, anemia infecciosa equina, peste aviar, equinococosis, y la creación de comisiones permanentes especializadas (fiebre aftosa).

En 1961, Ramón abandona todas sus actividades científicas y se retira a su casa de Garches. En mayo de 1963 es ingresado urgentemente en una clínica de París; se le diagnostica un cáncer rectal. Tras una operación que parece tener éxito, fallece inesperadamente por infarto de miocardio el 8 de junio. Es inhumado el día 12 en el pequeño cementerio de su villa natal, en el transcurso de una sencilla ceremonia. Dos simples palabras: «PRO HUMANITATE» quedan inscritas sobre una placa de bronce, al pie de su tumba de granito.

Su busto figura en la galería que conduce a la Biblioteca del Instituto Pasteur, junto a la efigie de Jules Bordet y Charles Nicolle. El 27 de mayo de 1967 se inauguró un busto de Ramón en la Escuela de Veterinaria de Alfort, con numerosa asistencia de personalidades y familiares, entre ella, la de su esposa y algunos de sus nietos. Dos años después, en 1969, se le rindió un homenaje en el gran anfiteatro del Instituto Pasteur. Un medallón con la efigie del sabio, fue inaugurado en el hall de edificio principal del Instituto.

Gastón Ramón fue miembro del Instituto de Francia, de las Academias de Veterinaria, Medicina y Cirugía, Presidente de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas, director del Instituto Pasteur, director General de la OIE. Y recibió importantes distinciones: Gran Cruz de la Legión de Honor, Comendador del Mérito Agrícola, Comendador de la Orden de Salud Pública, Medalla de Oro del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Premio Emil Behring de la Universidad de Marburg, Premio de Academia Nacional «dei Lincei», Premio Internacional de Medicina Antonio Faltrinelli, etc.



*Medalla conmemorativa del descubrimiento de las anatoxinas.
Escuela Nacional Veterinaria de Alfort.*

En noviembre de 1940, se instauró en Francia, como obligatoria, la vacunación contra el tétanos y la difteria para todos los niños entre cuatro y catorce años.

En España, los sueros hiperinmunes antidiftérico y antigangrenoso se comenzaron a utilizar en 1900, y en 1915 el antitetánico. En 1945, se inició la vacunación antidiftérica, pero no se generalizó su práctica hasta 1965. En 1967 se comenzó la campaña oficial de vacunación antitetánica.

ANEXO

Publicaciones de Gastón Ramón

En la siguiente relación figuran las principales publicaciones de Gastón Ramón en las que aparece como único o primer firmante. No se incluyen notas, extractos, ni informes institucionales.

Libros y recopilaciones

- Méthodes fondamentales d'immunisation et procédés de vaccination. Toulouse. Imprimerie régionale. 1949.
- Contribution des vétérinaires a la connaissance et a la prophylaxie des maladies infectieuses animales et humaines. *Zooprofilassi*. Introduction al 9.º année. Anno IX. 1954.
- Quarante années de recherches et de travaux d'immunologie, de microbiologie, de pathologie et de prophylaxie des maladies infectieuses de l'homme et des animaux. 1956.
- Le principe des anatoxines. 1 vol. 231; Masson édit; Paris. 1950.

Comptes Rendus de la Société de Biologie

- Pouvoir floculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 86, 187.
- *C. R. Soc. Biol.*, 86, 1922, 661, 711, 813; 88, 1923, 167, 2; 89; 93; 1926, 506; 95, 1926, 434, 436.

Comptes Rendus de l'Académie des Sciences

- *C. R. Acad. des Sciences*, 167, 1923, 267; 177, 1923, 1338; 179, 1924, 422.
- Sur l'atténuation de la virulence et sur l'épuration bactérienne du virus de la vaccine par l'action simultanée du formol et de la température. Conséquences, t. 127, 1948, p. 458.

- De l'immunité provoquée chez les animaux par un mélange d'anatoxine tétanique et de latex d'«*Hevea brasiliensis*». Conséquences théoriques et pratiques, t. 227. 1948, p. 575.
- De la myxomatose du lapin et du lièvre; considérations épidémiologique et immunologique. 1953, t. 237, pp. 1049-1052.
- Résultats de trente années d'application dans le monde, de la vaccination contre la diphtérie au moyen de l'anatoxine diphtérique. 1953, t. 237, pp. 1609-1613.
- De l'action de certains complexes antagonistes sur le virus aphteux. 1948, t. 226, p. 1651.
- Essais de conservation du vaccin anti-aphteux à diverses températures. 1950, t. 230, pp. 1817-1819.
- Sur la transformation des cultures de «*Bacillus abortus*» en anavaccins. 1950, t. 230, pp. 700-703.
- Considérations épidémiologiques «virologiques» et immunologiques sur la fièvre aphteuse. 1952, t. 234, pp. 777-781.
- Allergie à la tuberculine provoquée chez les animaux de l'espèce bovine, par l'injection de bacilles tuberculeux rendus anavirulents par l'action du formol et de la chaleur et mis en suspension dans l'hydroxyde d'aluminium. Conséquences. 1951, t. 233, pp. 566-568.
- De l'action stimulante de diverses suspensions bactériennes formolées (anavaccins), sur l'immunité conférée par l'anatoxine tétanique. 1950, t. 231, pp. 563-565.
- Sur la conservation des propriétés antidotiques des complexes antagonistes à base de pénicilline, de streptomycine et de subtiline. 1951, t. 232, pp. 663-665.
- Le développement de l'antitoxine staphylococcique chez les Bovidés soumis aux injections d'anatoxine spécifique. 1951, t. 15, pp. 321-335.

- A propos des variantes de l'ultravirus de la fièvre aphteuse. 1952, t. 234, pp. 1010-1013.
- La lutte contre la fièvre aphteuse. Données pratiques. 1952, t. 234, pp. 1106-1109.
- De l'action de certains complexes antagonistes sur le virus aphteux. 1948, t. 226, p. 1651.
- De l'influence sur la toxine pesteuse des filtrats de culture de «*B. subtilis*», de «*Penicillium notatum*», d'«*Actinomyces griseus*», t. 224, 1947, p. 1259.
- Les solutions de streptomycine; leur stabilité. Action du formol, t. 224, 1947, p. 429.
- Propriétés de la pénicilline et de la streptomycine associées dans une même solution, t. 224, 1947, pp. 1680-1682.
- Méthode d'évaluation des propriétés antidotiques des filtrats de culture des germes antagonistes («*Penicillium notatum*, *Actinomyces griseus*, *B. subtilis*», etc.), pp. 106-108.
- Des propriétés antibiotiques des filtrats de culture d'«*Actinomyces griseus*». Leurs caractéristiques principales, t. 224, 1947, pp. 509-511.
- Réaction entre les complexes antagonistes issus de cultures de «*Penicillium notatum*» et d'«*Actinomyces griseus*», t. 224, 1947, pp. 1605-1606.

Annales de l'Institut Pasteur

- *Ann. Inst. Pas.* 37, 1923, 1001; 38, 1924, 1; 39, 1925, 1; 40, 1926, 1, 134.

Tomo 39. 1924, 18:

- Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique. Pouvoir floculant et propriétés immunisantes, pp. 1-14.

Tomo 41. 1927:

- L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos, pp. 803-816.
- L'anatoxine tétanique et la prophylaxie du tétanos chez le cheval et les animaux domestiques, pp. 834-847.
- Recherches sur le passage des toxines, des anatoxines et des antitoxines à travers les parois du tube digestif. De l'immunité active et passive par voie digestive chez l'animal d'expérience, pp. 868-898.

Tomo 42. N.º 9, 1928 (42.º année):

- L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés – Ses applications, pp. 959-1009.

Tomo 45. N.º 3, 1930:

- L'anatoxine diphtérique dans son application à l'immunisation active de l'homme et à la prophylaxie de la diphtérie, pp. 291-325.
- Sur la teneur en antitoxine spécifique du sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique, pp. 326-336.

Tomo 46. N.º 4-5, 1931:

- Sur l'immunisation antitoxique active et sur la production intensive de l'antitoxine tétanique chez le cheval, pp. 868-879.
- Sur les propriétés essentielles de l'anatoxine diphtérique, pp. 483-513.

Tomo 47. N.º 4, 1931:

- Sur l'immunisation antitoxique et la production des antitoxines. Les mélanges d'antigène spécifique et de substances non spécifiques (tapioca, chlorure de calcium, etc.), pp. 339-357.

Tomo 50. N.° 2. 1933:

- De l'importance de la valeur antigène de l'anatoxine dans la vaccination antidiphtérique. Parallélisme entre le pouvoir flocculant et le pouvoir immunisant, pp. 66-78.

Tomo 51. N.° 4. 1933:

- Recherches expérimentales sur les «vaccinations associées», pp. 407-418.

Tomo 52. N.° 1. 1934:

- La paralysie diphtérique expérimentale, pp. 5-22.

Tomo 53. N.° 4. 1934:

- L'infection mixte strepto-diphtérique. Recherches expérimentales, pp. 325-340.

Revue d'immunologie

Tomo 1. 1935:

- La vaccination antidiphtérique et la vaccination antitétanique au moyen des anatoxines spécifiques et les vaccinations associées dans la pratique, pp. 37-73.
- Mode d'action de l'immunité créée par l'anatoxine diphtérique. Étude expérimentale, pp. 85-101.
- De l'influence de diverses substances ajoutées à l'antigène anatoxique dans la production de l'immunité antitoxique, pp. 199-208.
- Recherches sur l'immunité antitétanique naturellement acquise chez l'homme et chez différentes espèces animales en particulier chez les ruminants, pp. 209-227.

- L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales, pp. 401-414.
- Sur la présence de l'antitoxine diphtérique naturelle et sur l'infection diphtérique occulte chez le singe, pp. 415-430.
- Recherches sur l'immunité antidiphtérique naturelle chez différentes peuplades du Congo belge, pp. 431-441.

Tomo 2. 1936:

- Sur l'immunité antitoxique naturellement acquise. Son existence. Son mécanisme, pp. 305-344.
- Les vaccinations associées. Étude théorique. Résultats d'ensemble indications pratiques, pp. 415-436.
- L'anatoxine diphtérique et les vaccinations associées dans la prophylaxie de la diphtérie, pp. 587-600.
- Étude sérologique et clinique de l'immunité dans l'anatoxithérapie staphylococcique. Résultats – Conséquences, pp. 551-565.
- Recherches sur le développement de l'immunité antitoxique et sur les conditions optima de l'immunisation dans l'anatoxithérapie staphylococcique chez l'homme, pp. 566-579.
- Sur l'immunité antistaphylococcique naturelle chez le lapin et chez le cobaye. Étude expérimentale, pp. 375-387.
- Sur le mécanisme de l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique à l'égard de l'infection par le staphylocoque virulent, pp. 482-493.

Tomo 3. 1937:

- L'immunité et l'influence des substances adjuvantes et stimulantes injectées en mélange avec l'antigène. Introduction à une étude d'ensemble, pp. 193-218.

- De l'activité immunisante des mélanges d'anatoxine et de substances adjuvantes, pp. 202-218.
- La toxicité et l'activité immunisante des toxines injectées a l'animal d'expériences en mélange avec des substances diverses, pp. 285-318.
- L'immunisation au moyen de microbes vivants – bacille diphtérique, staphylocoque, bactériémie charbonneuse – additionnés de substances adjuvantes, pp. 389-404.
- Immunisation antitoxique «concentrée» et immunité renforcée sans addition a l'antigène de substances stimulantes, pp. 505-529.

Tomo 4. 1938:

- Essais sur l'immunité antitoxique. Les facteurs adjuvants et leur intervention dans la résistance non spécifique a l'intoxication et dans l'augmentation de l'immunité spécifique, pp. 5-23.
- La séro-anatoxithérapie des toxi-infections en évolution. Ses bases expérimentales, pp. 24-39.

Tomo 5. 1939:

- La lutte contre la diphtérie au moyen de la sérothérapie spécifique et de la vaccination par l'anatoxine diphtérique, pp. 209-226.
- La production des toxines diphtérique, tétanique, staphylococcique en vue de l'obtention des anatoxines correspondantes. Techniques – Résultats, pp. 385-404.
- De la production rapide et intensive de l'antitoxine tétanique chez le cheval. Ses conditions – Ses conséquences, pp. 405-416.
- De la production de l'antitoxine diphtérique sur une méthode d'obtention accélérée de sérum antidiphtérique de valeur antitoxique élevée. Applications, pp. 417-426.
- Sur la production rapide d'un sérum antistaphylococcique de valeur antitoxique élevée, pp. 427-431.

- Recherches immunologiques sur la séro-anatoxithérapie tétanique, pp. 432-461.
- L'immunité conférée par l'anatoxine tétanique chez l'homme et chez le cheval. Précisions d'ordre immunologiques et épidémiologique. Conséquences, pp. 477-490.

Tomo 6. 1940:

- Le développement et les variations de l'immunité antitoxique spécifique, pp. 5-16.
- Sur la transformation de la toxine staphylococcique en anatoxine, pp. 56-63.
- La méthode de flocculation et le dosage des toxines et anatoxines des bacilles diphtérique et tétanique et de certains germes anaérobies de la gangrène gazeuse, pp. 65-68.
- Développement et localisation des antitoxines diphtérique et tétanique chez l'homme soumis aux infections intracérébrales d'anatoxine spécifique, pp. 154-158.
- Solution d'antitoxine tétanique et prophylaxie des accidents sériques dans la prévention du tétanos, pp. 209-223.

Tomo 7. 1942:

- De la production dans la période actuelle des toxines microbiennes destinées à l'obtention en grandes quantités, des anatoxines, pp. 1-15.

Tomo 8. 1943:

- Sur les bases fondamentales de certaines méthodes modernes d'immunisation. Le principe des anatoxines et celui des facteurs adjuvants et stimulants de l'immunité, pp. 1-15.
- Le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, pp. 12-15.

- Considérations sur les anatoxines. Nature. Propriétés. Mode d'action, pp. 78-85.
- Sur la purification de l'anatoxine diphtérique au moyen de l'acide trichloracétique, pp. 86-95.
- Production de la toxine tétanique destinée à l'obtention de l'anatoxine spécifique au moyen de milieux à base de digestion papainique de viande et de foie de cheval, pp. 115-118.
- L'anatoxine diphtérique. Vingt années d'application à la prophylaxie de la diphtérie dans le monde et en France, pp. 141-147.

Tomo 9. 1944:

- La méthode de flocculation. Vingt années d'application au titrage des sérums antidiphtériques destinés à l'usage thérapeutique, pp. 42-43.
- De la séro-anatoxithérapie antitétanique en général et de son emploi dans le traitement du tétanos déclaré chez les animaux domestiques, pp. 44-49.
- La sérothérapie de la diphtérie compte en France, un demi-siècle d'application, pp. 52-66.
- La dosage comparatif par la flocculation et par la méthode *in vivo* de l'antitoxine dans les sérums antitétaniques, pp. 50-66.
- De la production de l'antitoxine tétanique chez le cheval dans les conditions actuelles, pp. 75-78.
- Ferment, anaferment d'origine microbienne et anti-ferment, pp. 139-149.
- Antiferments d'origine naturelle dans le serum sanguine des animaux. Anticorps véritable et principe antizymique normal, pp. 149-156.
- De l'antagonisme microbien en general (1.^a memoria. Las siete restantes se extienden hasta el tomo 12), pp. 160-217.

Tomo 10. 1946.

2.^a y 3.^a Memoire:

- L'anatoxine tétanique et la vaccination contre le tétanos. Son efficacité au cours de la deuxième guerre mondiale, pp. 31-40.

Tomo 11. 1947.

Memoire:

- De l'antagonisme microbien. Conclusions à une étude expérimentale. Considérations générales sur les «complexes antagonistes». Dédutions thérapeutiques, pp. 45-56.
- Les filtrats d'«*Actinomyces griseus*» et leurs propriétés antidotiques. Les solutions de streptomycine, leurs stabilité, action du formol, pp. 5-21.
- Méthode d'évaluation des propriétés antidotiques des filtrats de culture des germes antagonistes («*Penicillium notatum*, *Actinomyces griseus*, *B. subtilis*», etc., pp. 106-108.

Tomo 12. 1948.

Memoire:

- De l'antagonisme microbien. Étude expérimentale, pp. 8-22.
- A propos des complications de la vaccination jennérienne et spécialement de l'encéphalite post-vaccinale. Sur l'atténuation de la virulence et sur l'épuration bactérienne de la vaccine par l'action simultanée et temporaire du formol et de la température, p. 300. Ver también, *Presse médicale*, 19 de marzo de 1949, p. 245.
- L'action des cultures de «*B. subtilis*» sur la bactériémie explique maintenant certains incidents survenus jadis dans la pratique de la vaccination charbonneuse, p. 131.
- A propos de l'épidémie récente de choléra en Egypte. La découverte du vibrión cholérique, Ses conséquences, pp. 141-189.

- De l'action des complexes antagonistes sur certains virus des plantes. Essais préliminaires, pp. 55-60.

Tomo 13. 1949:

- L'anatoxine tétanique et la vaccination contre le tétanos. Son efficacité au cours de la deuxième guerre mondiale, pp. 31-40.

Tomo 14. 1950:

- La vaccination antidiphtérique réalisée dans différentes conditions chez l'enfant et en particulier chez le nourrisson de moins d'un an. Ses résultats, pp. 1-8.
- Sur le titrage des toxines, des anatoxines et des antitoxines diphtérique, tétanique et staphylococcique, pp. 161-194.
- Sur les substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité. Nouvelles recherches, pp. 205-214.

Tomo 15. 1951:

- Introduction à l'étude expérimentale de l'immunité et de l'allergie en matière de tuberculose, pp. 68-89.

Revue d'immunologie et de thérapie antimicrobienne

Tomo 13. 1949:

- A l'occasion du 25.^e anniversaire de la découverte des anatoxines. 1.^a mémoire. Le principe des anatoxines, pp. 1-14.
- L'anatoxine diphtérique et son application a l'immunization contre la diphtérie (2.^a memoire). Vingt-cinq années de recherches et de progres. Résultats récemment obtenus dans la pratique de la vaccination antiphtérique, pp. 15-30.
- Les vaccinations associées au moyen des «vaccines combinés». Bases. Essor. Résultats, pp. 41-65.

- De l'influence comparée de diverses substances stimulantes sur l'accroissement de l'immunité, pp. 301-308.

Tomo 14. 1950:

- La vaccination antidiphtérique réalisée dans différentes conditions chez l'enfant et en particulier chez le nourrisson de moins d'un an. Ses résultats, pp. 1-8.
- Sur les substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité. Nouvelles recherches, pp. 205-214.

Tomo 15. 1951:

- Le développement de l'antitoxine staphylococcique chez les bovidés soumis aux injections d'anatoxine spécifique, pp. 321-335.

Tomo 16. 1952:

- De l'influence de la cortisone sur l'immunité spécifique engendrée par l'anatoxine staphylococcique, pp. 139-141.

Tomo 17. N.º 1. 1953:

- Fièvre aphteuse. Considérations épidémiologiques, virologiques et immunologiques. Les leçons d'une grande épizootie, pp. 50-79.
- Des anatoxines et des vaccinations anatoxiques. La vaccination antidiphtérique et la vaccination antitétanique. Résultats de trente années d'application mondiale, pp. 253-294.
- Les «vaccinations associées» en médecine humaine et en médecine vétérinaire, pp. 295-323.

Tomo 18. N.º 1. 1954:

- Sur le perfectionnement du vaccin et de la vaccination antivarioliques, pp. 1-20.

- Considérations sur le mode d'action du virus-vaccin pastorien contre la rage et sur le mécanisme de l'immunité antirabique, pp. 305-321.

Tomo 19. N.º 4. 1955:

- Sur les vaccins et les vaccinations contre la poliomyélite. Problèmes d'actualité et d'avenir, pp. 265-280.
- La lutte contre la rage chez les animaux domestiques et chez l'homme. Mesures sanitaires et vaccination, pp. 1-14.

Tomo 20. N.º 5-6. 1956:

- Le phénomène et la réaction de floculation dans les mélanges de toxine et d'antitoxine. Applications, pp. 289-316.

Bulletin de l'Office International des Épidémiologies

Tomo XXXIII. N.º 3-4. 1950:

- Les méthodes fondamentales d'immunisation active et leurs applications, pp. 112-151.

Tomo XXXVII. N.º 1-2. 1952:

- Contribution à l'étude de l'anémie infectieuse des équidés, pp. 29-38.

Tomo XXXVII. N.º 3-4. 1952:

- Au sujet de l'épidémiologie actuelle de fièvre aphteuse, pp. 102-121.
- Rapport sur les produits et sur la technique à utiliser pour la désinfection des wagons et autres moyens de transport des animaux, pp. 122-127.

Tomo XXXVII. N.° 5-6. 1952:

- De l'influence des suspensions de colibacilles formolées (anavaccin) sur l'immunité engendrée par l'anatoxine staphylococcique, pp. 228-237.

Tomo XXXVII. N.° 7-8. 1952:

- Rapport préliminaire sur l'épizootie européenne de fièvre aphteuse durant la période 1951-1952.

Tomo XXXVII. N.° 11-12. 1952:

- Foot-and-mouth disease. Epidemiologic, virologic and immunologic considerations. Lessons drawn from a large epizootic, pp. 625-661.

Tomo XXXIX. N.° 1-2. 1953:

- Introduction to the VIth conference for the study of the problems of immunization against foot-and-mouth disease, pp. 50-56.
- A propos du vaccine anti-aphteux «trivalent». Les vaccins associés polyvalents, pp. 199-215.

Tomo XXXIX. N.° 3-4. 1953:

- La lutte contre la fièvre aphteuse. Nécessité d'un pacte international de coopération et d'assistance mutuelle, pp. 263-270.
- Control of foot-and-mouth disease. Need of an international covenant for co-operation and mutual assistance, pp. 271-276.
- Control of tuberculosis. I. Immunity and allergy concerning tuberculosis. II. Particular case of bovine tuberculosis control: vaccination and sanitary measures, pp. 277-338.

Tomo XXXIX. N.° 9-10. 1953:

- L'épizootie de myxome infectieux du lapin en France, pp. 588-600.

- Epizootic of mixomatosis among rabbits in France, pp. 601-607.
- De l'influence comparée des suspensions de staphylocoques et de colibacilles tués (anavaccine) et de l'alun de potassium sur l'immunité engendrée, chez les bovidés, par l'anatoxine staphylococcique, pp. 610-618.

Tomo XXXIX. N.º 11-12. 1953:

- Considérations sur la myxomatose du lièvre et du lapin, pp. 777-784.
- Considerations on mixomatosis in hares and rabbits, pp. 785-792.

Tomo XLI. N.º 5-6. 1954:

- Bilan et enseignements de l'épizootie aphteuse, pp. 281-297.
- Balance-sheet and knowledge obtained from the epizootic of foot-and-mouth disease. Annexe, pp. 298-351.

Tomo XLI. N.º 9-10. 1954:

- Policy for the prophylaxis of foot-and-mouth disease based on the enforcement of sanitary regulations, stamping-out and a world-wide sanitary covenant, pp. 834-845.

Tomo XLIII. N.º 3-4. 1955:

- La lutte contre la fièvre aphteuse. Démonstration nouvelle de l'efficacité du système de prophylaxie de la fièvre aphteuse reposant sur l'application des mesures sanitaires et en particulier de l'abattage. Nécessité d'une convention sanitaire internationale, pp. 363-372.
- El mismo artículo anterior en inglés, pp. 373-385.

Tomo XLIII. N.º 9-10. 1955:

- La fièvre aphteuse. Evolution pendant le premier semestre. Considérations et conclusions generales: 1.º Sur la vaccin anti-aphteux, sur

le contrôle de son innocuité, sur l'amélioration de son efficacité. 2.° Sur la valeur comparée, dans la lutte contre la fièvre aphteuse, de la vaccination et du système reposant sur l'abattage. 3.° Sur le projet de convention sanitaire internationale pour la prophylaxie du fléau aphteux. 1955, pp. 867-899.

— El mismo artículo anterior en inglés, pp. 900-932.

Tomo XLV. N.° 1-2 1956:

— Porteurs et vecteurs de germes microbiens. Leur rôle dans la transmission des maladies infectieuses et dans l'éclosion et la propagation des épizooties et des épidémies. Considérations à propos de l'exportation et de l'importation des animaux et des produits d'origine animale. De la nécessité des conventions sanitaires internationales, pp. 8-49.

— El mismo artículo anterior en inglés, pp. 50-91.

— On the health situation concerning foot-and-mouth disease in various European countries during the second half of 1955, pp. 161-165.

— A propos de la recrudescence de la fièvre aphteuse en Europe, pp. 704-716.

— Un grand problème d'immunologie comparée. L'immunité naturellement acquise chez l'homme et chez les animaux, son existence, ses différentes variétés, son mécanisme, ses conséquences, pp. 717-791.

— Sur l'immunité héréditaire. Recherches sur le passage à travers le placenta des toxines, des anatoxines et des antitoxines chez la femelle des animaux d'expériences, pp. 794-803.

— Résistance naturelle et immunité artificiellement acquise à l'égard de l'intoxication tétanique chez le poule. Passage de la toxine et de l'antitoxine tétaniques de la poule à l'oeuf et au poussin, pp. 804-819.

Tomo XLVII. N.º 3-4 1957:

- La fièvre aphteuse. Etude et enseignements d'une grande épizootie (1951-1956...), pp. 156-242.
- El mismo artículo anterior en inglés, pp. 243-287.
- Virus – Anavirus – Antivirus aphteux, pp. 288-304.
- El mismo artículo anterior en inglés, pp. 304-316.

Otras publicaciones

- A propos de la fièvre aphteuse et de la grippe. Essais de virologie comparée. *Bull. Acad. nation. Méd.*, 1953, t. 137, pp. 123-128.
- Fièvre aphteuse. Les enseignements épidémiologiques, virologiques, immunologiques d'une grande épizootie. *Maroc médical*, 1953, t. 32, pp. 445-453.
- L'anatoxine diphtérique et le principe des anatoxines et des vaccinations anatoxiques ont été mis en évidence il y a trente ans. Considérations sur leur découverte. *Bull. Acad. nation. Méd.*, 1953, t. 137, pp. 571-573.
- La disparition de la diphtérie dans le monde sous l'influence de la vaccination. *Lyon médical*, 1953, t. 189, pp. 277-287.
- La vaccination contre la diphtérie au moyen de l'anatoxine diphtérique. Trente années d'application mondiale. *Bull. Acad. nation. Méd.*, 1953, t. 137, pp. 616-626.
- A propos des vaccins contre certaines maladies dues à des ultravirus: «virus vivants» ou «virus tués»? Virus inactivé (anavirus). *Bull. Acad. vétér. France*, 1949, t. 22, pp. 327-328.
- A propos de la préparation chez le cheval d'un sérum anti-vaccine et d'un sérum anti-aphteux au moyen des anavirus correspondants.

Considérations théoriques. Comparaison entre l'immunité «anti-virus» et l'immunité antitoxique. *Rev. Path. comp.*, 1949, t. 49, pp. 384-389.

- La vaccination par l'anatoxine et la disparition de la diphtérie dans le monde. *Bull. Acad. Nation. Méd.*, 1951, t. 135, pp. 459-465.
- La vaccination contre le tétanos au moyen de l'anatoxine tétanique et les vaccinations associées avant et pendant la deuxième guerre mondiale; résultats. *Presse médicale*, 1951, t. 59, pp. 1257-1260.
- A propos de l'éradication de la tuberculose bovine au Danemark. *Bull. Offi intern, Epizoot.*, 1952, t. 37, pp. 493-498.
- A propos des «vaccinations associées» contre la diphtérie, le tétanos, les infections typho-paratyphoïdes. *Rev. Path. comp.*, 1952, t. 52, pp. 73-82.
- Sur la vaccination préventive contre la coqueluche et la diphtérie chez le nourrisson et chez le jeune enfant. *Presse méd.* 1948, pp. 193-194.
- L'action des cultures de «*B. subtilis*» sur la bactériémie explique maintenant certains incidents survenus jadis dans la pratique de la vaccination charbonneuse. *Bull. Acad. Vétér. France*, t. 21, 1948, p. 27.
- A propos de l'épidémie actuelle de choléra en Egypte. Quelques pages d'histoire sur la découverte du vibrión cholérique. *Progr. Méd.*, t. 76, 1948, p. 113.
- Conséquences proches ou lointaines des constatations faites à Alexandrie et à Toulon et la découverte du vibrión de Koch. *Progr. Méd.*, t. 76, 1948, pp. 211-218.
- Considérations générales sur les substances antibiotiques, antido-tiques et diastasiques des filtrats de culture de «*B. subtilis*», de «*Penicillium notatum*», d'«*Actinomyces griseus*», etc. Les applications de ces complexes en médecine vétérinaire. *Bull. Acad. Vétér. France*, t. 20, 1947, p. 194.

CONTRIBUCIÓN DE LA VETERINARIA MILITAR AL DESARROLLO DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD, PERIODO 1762-2012

EXCMO. SR. D. LUIS ÁNGEL MORENO FERNÁNDEZ-CAPARRÓS

General Veterinario (R)

Académico de Número

1 de octubre de 2012

Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. Señoras,
Excmos. Señores,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Señoras y Señores.



Todavía resuenan en nuestros oídos los ecos de una importante efeméride que a los veterinarios del mundo entero les será difícil de olvidar. El año 2011 fue declarado por varias organizaciones internacionales profesionales y gubernamentales como «Año Veterinario Mundial». Entre el Palacio de Versalles de París y el Centro de Convenciones de Ciudad del Cabo numerosos fueron los actos científicos y sociales progra-

mados en todo el mundo durante el pasado año. Concluida la efeméride no solo debemos recoger los frutos y las enseñanzas obtenidas sino, y esto es lo más importante, reflexionar sobre tan magno acontecimiento. A este respecto nos debemos preguntar los veterinarios militares españoles, ¿cómo hemos contribuido a su celebración? Pues les adelanto que de una forma generosa. Nada más principiar el año 2011 publicamos un opúsculo sobre los primeros 25 años del ciclo de conferencias del Centro Militar de Veterinaria de la Defensa, con una introducción sobre la efeméride mundial. Esta fue la puerta de entrada a la apertura del año veterinario por parte de los veterinarios militares españoles. Más tarde la Veterinaria Militar acreditó, ante la organización del Congreso Mundial Veterinario, el «XII Congreso de Veterinaria Militar» y las «VI Jornadas de Historia de la Veterinaria Castrense» y, además de organizar una exposición temporal en el museo de veterinaria militar sobre material de campaña histórico, se publicaron varios libros escritos por oficiales veterinarios que editó la Subdirección General de Publicaciones del Ministerio de Defensa. Creo que los veterinarios militares supimos aprovechar la efeméride y de ello nos mostramos muy satisfechos pues dimos a conocer a toda la Sanidad Militar y a los Ejércitos y Armada lo que hacen los veterinarios militares en la complicada maquinaria de nuestras Fuerzas Armadas.

Pero para ponerles en situación y entrar en materia, vaya por delante que la elección del título de esta conferencia en nuestra Real Corporación tiene una explicación que desvelo inmediatamente. Durante el presente año se cumplen los 250 primeros años de presencia de la Veterinaria Militar española al servicio de nuestras Fuerzas Armadas. Durante mi intervención voy a intentar demostrarles que la veterinaria castrense ha contribuido de una forma decidida y clara a incrementar el prestigio de las Ciencias de la Salud concebida en su expresión más alta y lata del significado de la palabra. Creo que solo este hecho bien merece que le dediquemos una sesión en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España para conmemorar la efeméride.

Los documentos que disponemos los historiadores, y que están a disposición de los investigadores, señalan el año de 1762 como el inicio de la incorporación oficial de los veterinarios militares al servicio del Ejército de los Borbones. Lo hacen bajo el título de «Mariscales Ma-

yores», para evitar la confusión con otras denominaciones, funciones y cometidos asignados al mariscal de campo y mariscal de logis. Un año después aparece el grado de «Mariscal Segundo». Estos dos empleos militares, mariscal mayor y segundo mariscal, son los empleos militares de los antecesores de los veterinarios y se mantienen hasta la creación del Cuerpo de Veterinaria militar en 1845. Por otro lado, el nacimiento y normalización de la enseñanza veterinaria en el mundo lo hace bajo una notable influencia militar. En España, a imitación de Francia, se hace también en el seno de la milicia y es de tal claridad este hecho que el primer y segundo director de la Real Escuela de Veterinaria de Madrid son veterinarios militares, y los primeros protectores son personajes muy principales de la milicia. También debemos tener en cuenta que el primer reglamento es de inspiración militar redactado por un Teniente General, y que los primeros alumnos son soldados seleccionados de los regimientos de dragones y caballería, siendo los primeros textos que debían aprender los alumnos redactados por dos veterinarios militares. Nos agrade mucho o poco a unos y otros historiadores la realidad es que el nacimiento y normalización de la enseñanza veterinaria en España lo hace de la mano de gente muy principal vinculados a Palacio, a la Caballeriza Real, a la milicia, al Gobierno y a la diplomacia (de estructura y disciplina paramilitar).

Para la creación de la enseñanza normalizada se necesitaba un centro, con todas sus dotaciones y capacidades, para que acogiese entre sus paredes a profesores, alumnos y todo el material docente necesario para el aprendizaje. Ante la necesidad de impulsar la enseñanza veterinaria el Gobierno buscó un sitio emblemático del Madrid de los Borbones cual era la urbanización de los prados. Este era un lugar en expansión situado en el eje conformado por Atocha, Alcalá y Recoletos. En este espacio se pretendía concentrar todo el saber de la época. El jardín botánico, el observatorio astronómico, el gabinete de máquinas, el hospital de San Carlos, el museo de ciencias, el observatorio astronómico, el jardín botánico, el gabinete de máquinas y otros centros culturales se daban cita en la colina de las Ciencias. Pues bien, en ese cultural espacio geográfico se fue a situar el nacimiento de la enseñanza veterinaria, entorno del que se debía nutrir y enriquecer —casi de inmediato— de todas las demás Artes y Ciencias. Como detalle curioso les diré que con el transcurrir de los años la Biblioteca Nacional mantiene un silencioso

nexo con las Ciencias Veterinarias y es que el monumental palacio se levantó sobre los cimientos de la Real Escuela de Veterinaria y, para orgullo de las Ciencias españolas, en su fondo histórico se conserva la mejor producción bibliográfica de la Albeitería española. Por todo lo expuesto hasta aquí digo una vez más lo que siempre he manifestado por escrito y en público: el nacimiento de la enseñanza de las futuras Ciencias Veterinarias lo hizo con muy buena estrella.

Desde ese momento, año 1792, nada iba a ser igual ya para el desarrollo de tan interesante Ciencia que, hija de la Ilustración, iba a remover el basamento de la Albeitería hispana. Debo aclarar, una vez más a mis críticos, que una cosa era la nueva Ciencia que se gestaba gracias a los verdaderos novatores procedentes todos ellos de lo más granado de la Albeitería hispana, y otra el ejercicio del arte profesional de los albéitares que, en términos generales, realizaban de una forma empírica y rutinaria. A lo largo de todo el siglo XVIII los novatores más preclaros de la Albeitería comenzaron a sentar las bases de la nueva veterinaria. Sus libros fueron preparando el lecho nutricio para que los albéitares de base fuesen abandonando progresivamente el empirismo reinante en su profesión y fuesen abrazando las nuevas corrientes científicas. Esta labor de apostolado se presentaba hartó difícil, pues ya hemos comentado en otras ocasiones que la tradición imperante desde el año 1500, fecha de creación del Real Tribunal del Protoalbeiterato, era la obtención del título mediante pasantía al lado de un Maestro gremial que actuaba como preparador y al cual debía emular el aprendiz. En términos generales esta forma de obtener la tan ansiada titulación se sustentaba en la lectura de algunos libros, escritos generalmente en Román paladino, que poseía el maestro en su biblioteca y cuya temática médica y quirúrgica se centraba generalmente en una sola especie. La teoría se compensaba con la práctica que se basaba en la rutina de su trabajo, bajo el empirismo reinante. Este sometimiento al imperio de los ferrócratas, a los derechos endogámicos (como en otras profesiones), a las regalías adquiridas por especial gracia real, amén de los secretos profesionales, guardados celosamente por la férrea disciplina gremial impidieron que se realizase con prontitud, como en las demás ciencias, la regeneración y el avance de la Albeitería quedando ésta anquilosada, y como consecuencia de todo ello se produjo su progresivo debilitamiento.

Pero si por un lado el ejercicio profesional estaba avocado a sufrir una extraordinaria transformación en sus modos y en sus formas, la Ciencia que se enseñoreaba ya sobre la medicina animal fue rápidamente asimilada por los personajes más inquietos y preparados. Este rearme intelectual, que se iba a producir a lo largo de todo el siglo XVIII, iba a desembocar en el alumbramiento de una moderna veterinaria ya colocada en el camino real de la Ciencia, en paridad con otras profesiones. Pero no adelantemos acontecimientos, el paso de la Albeitería a la Veterinaria requirió de un largo proceso de adecuación de algo más de cien años que principia en 1793 y finaliza en 1901. Este dilatado periodo de tiempo de transformación mental no fue debido a la Ciencia sino que sus causas hay que buscarlas en la estructura agro-social del siglo XVIII, en las vicisitudes políticas, en la miseria humana, en los personalismos, en los estereotipos de la sociedad y en los propios ejercientes del arte que no pudieron, supieron o quisieron adecuar con prontitud su ejercicio profesional a la nueva situación que se avecinaba. Renunciar los protagonistas a los privilegios otorgados por especial gracia no iba a resultar nada fácil.

Pero a pesar de todo el siglo XVIII sirvió para sensibilizar a los albéitares de que debían ir adecuando y ajustando sus conocimientos a otra realidad. Si el siglo XIX sentó las bases científicas y profesionales de la Veterinaria, el siglo XX le añadió al anterior el desarrollo, en profundidad, de la estructura veterinaria en su vertiente docente, académica y profesional, y además sentó las bases para imbricarse con total naturalidad en la estructura de la Administración del Estado para participar, con espíritu de servicio, en la dirección y gestión de la cosa pública. Y no crean que me olvido del presente siglo. Ahí va mi prospectiva sin ningún tipo de rodeos: el siglo XXI será para las Ciencias Veterinarias un periodo de esplendor. Pongámonos como nos pongamos, critiquemos mucho o poco, desprestigiemos nuestra profesión a sabiendas o no de lo que hacemos, lo cierto es que la realidad se impone y las nuevas generaciones contribuirán a producir un nuevo cambio. Son las modernas tecnologías (con la nanotecnología a la cabeza; Internet, como poderosísima arma de difusión; la telefonía de última generación, de extraordinaria aplicación inmediata a la telemedicina veterinaria y a otras parcelas profesionales, la extraordinaria difusión que alcanzarán las revistas profesionales especializadas en formato electrónico y otros

muchos adelantos que ya entrevemos) las que traerán de la mano otra profunda transformación de las Ciencias Veterinarias. En los próximos cinco años todos los que sirven a las ciencias veterinarias estarán circulando por las redes sociales con lo que ello supone de emisión y recepción de datos de inmediata información; los rezagados y los perezosos mentales no tienen nada que hacer. Este es el lastre que tienen que soportar todas las profesiones. En los próximos años se profundizará en la especialización veterinaria con tal fuerza y en tal grado de profundidad que solo los historiadores sabrán el nexo existente entre una y otra veterinaria. No se sorprendan si les adelanto que en el horizonte próximo veremos la existencia y coexistencia de varias «Veterinarias», de ahí la importancia de formar un voluminoso cuerpo de doctrina único al que denominaremos con toda propiedad «Ciencias Veterinarias», ¡Sí!, Ciencias Veterinarias, en plural. Esta nueva veterinaria formará parte de la aldea global. Será de utilidad, de mucha utilidad, a la sociedad en todas sus vertientes y alcanzará un notable prestigio en muchos campos del conocimiento que no me detengo a enumerar por su amplitud, pero uno de ellos, repito, solo uno de ellos, será el de las Ciencias de la Salud. Visto con perspectiva histórica les adelanto que verdaderamente nos podemos sentir todos orgullosos de haber contribuido a esta transformación. Unos con mayor energía, otros más tibios pero en definitiva todos, repito, todos han contribuido a perfeccionar, según sus talentos, esta bella ciencia y profesión.

Pues bien, dicho esto como pórtico sobre el asunto que nos trae hoy a la Real Academia les quiero informar ahora, aunque sea de forma parcial, de una de las facetas profesionales de las que se compone las Ciencias Veterinarias. Me refiero a la contribución de la Veterinaria



Militar al prestigio de las actuales Ciencias de la Salud. La Veterinaria Militar, al principio de forma atomizada y dispersa durante el periodo 1762-1845 y luego como cuerpo patentado, organizado y disciplinado (1845-2012) amplió su campo de miras hacia otras especies y percibió con una cierta sensibi-

lidad científica y de prestigio social que el ejercicio de la medicina del caballo tenía otras connotaciones que iban a repercutir, por una parte sobre los efectivos caballares y sus híbridos, y por otra sobre las tropas. Esta temprana percepción para controlar y combatir las enfermedades epidémicas trajo de la mano la organización de una medicina preventiva veterinaria que, aunque rudimentaria en origen, iba a dar sus frutos con el paso de los años. De una forma progresiva, pero constante, los veterinarios militares fueron los primeros en desprenderse del corsé ferrocarrilero que les impedía el desarrollo profesional y social. Para ello no dudaron en pasar a preparar unos equipos personal subalterno que les auxiliasen en las tareas diarias de podología, forja, herrado, medicina, cirugía, curas y cuidado del ganado en las enfermerías veterinarias de las unidades hipomóviles y yeguas. Para ello se incorporaron, desde la creación del Cuerpo, como profesores de cadetes en la Academia General del Arma de Caballería. Esta era una importante forma de formar y educar a los futuros oficiales de armas. Pero la función docente se amplió de una forma muy inteligente en 1860 al incorporarse como catedráticos por oposición libre a la Escuela de Herradores-Forjadores de la General del Arma de Caballería. De esta forma pudieron dirigir las enseñanzas encaminadas a formar a los futuros suboficiales auxiliares de veterinaria que bajo la denominación, en origen, de maestros herradores-forjadores iban a auxiliar a los veterinarios militares en todos los cometidos de su ciencia y arte. Todo ello trajo de la mano la aparición de otras actividades relacionadas con la práctica diaria que enriquecieron de modo notable el cometido castrense. De esta forma se fue desarrollando la zootecnia científica en las yeguas y depósitos de sementales; la creación de granjas militares, para suministrar proteínas de calidad en épocas de carestía; el desarrollo de la bromatología animal y luego humana, para dar garantía de la salubridad y evitar su utilización como arma de agresión biológica; la utilización del laboratorio para la preparación de sueros y vacunas para combatir importantes enfermedades zoonóticas, la lucha contra las zoonosis y otras enfermedades epidémicas mediante la implantación de programas de control y erradicación, el control de plagas, el desarrollo de programas de vigilancia entomológica, la defensa biológica y la investigación en paridad con otras profesiones de la sanidad militar en los servicios de medicina y cirugía experimentales, contribuyó enormemente a prestigiar la actividad de los veterinarios militares. Sin renunciar al espíritu jinete, la veterinaria militar supo adecuar y modernizar su ser

a la complicada maquinaria y estructura de los ejércitos, algo parecido a lo sucedido con el espíritu jinete del Arma de la Caballería española que supo también adecuar su estructura a la modernidad. Esa permanente capacidad de transformación al signo de los tiempos es lo que admiran de las Ciencias Veterinarias las profesiones afines.

Pero todo esto no hubiera sido posible si en 1761 no se sientan las bases de la medicina animal en la primera Escuela de Veterinaria del mundo. Fue en Lyon cuando nace de la mano de gente muy principal la enseñanza veterinaria. Ahí nace la «biopatología comparada» que terminó dando lugar al desarrollo conceptual de «Un Mundo, Una Salud». A partir de esa fecha ya nada iba a ser igual para los profesionales de la medicina de los brutos. Sus consecuencias se difundieron por el mundo y la Albeitería hispana no iba a ser tampoco ajena y mucho menos la Mariscalía en su función de veterinaria militar. Aunque los libros que trataban de albeitería recogían el hecho biológico de las enfermedades, algunas de ellas relacionadas directamente con la salud del hombre, lo cierto es que el albéitar dedicaba toda su atención a la hipiátrica pura. Solo las mentes más preclaras tenían un concepto más elevado de lo que era la Albeitería. Estos campeones conocían la conexión que existía con la medicina humana. Desde el lado sanitario sabían de la importancia de practicar la medicina preventiva de los ganados y la conexión existente con la preservación de la salud humana.

Fue en la institución militar donde los nuevos aires de la renovación veterinaria penetraron con fuerza, como ya venía sucediendo años antes en las diferentes Armas y especialidades del Ejército y la Armada. De este modo la Ingeniería militar y naval, Artillería, Balística, Topografía, Química, Medicina y Cirugía militares recibieron un notable avance. No tenía nada de particular que los actores más principales del Gobierno se decidiesen por la institución militar para introducir las nuevas corrientes culturales que ya imperaban, de ahí que se pensase que los mariscales pudiesen ser el instrumento que ejecutasen la idea de formar buenos profesionales en medicina animal y que progresivamente fuesen sustituyendo al personal empírico y con escasa preparación que servía en los ejércitos reales.

En realidad la verdadera transformación mental de los albéitares de base no se iba a producir hasta que Bernardo Rodríguez y Marinas,

albéitar-mariscal de la caballeriza real, no regresase de París en 1780 tras estudiar veterinaria en la Escuela de Alfort. En 1783 el Gobierno comisiona a dos veterinarios militares, Segismundo Malats y Codina e Hipólito Estévez y Vallejo, para que pasen a la Real Escuela de Veterinaria de Alfort a estudiar veterinaria. Tras el regreso de ambos a finales de 1788 comienza una animada polémica epistolar en la prensa entre estos principales actores sobre los diferentes planes presentados para la creación de uno o varios centros veterinarios que impartiesen de una manera normalizada las enseñanzas. Estas discrepancias han atraído la atención de los investigadores de la historia de las instituciones del Estado, y de la veterinaria, que siguen aportando con sus investigaciones claridad a las preguntas formuladas, y todavía quedan muchos aspectos por aclarar.

Con anterioridad a la lección de apertura del curso de la Real Escuela de Veterinaria de la Corte en 1793, un sector de los albéitares y los mariscales eran conscientes de que su arte hundía sus raíces en la biología aplicada, pero que sus conocimientos debían ser ajustados a la necesidad del paso del tiempo. Una parte era la medicina animal, otra las producciones animales y otra la lucha contra las enfermedades pestilenciales que asolaban las cabañas nacionales. Sin haberse desarrollado en su totalidad el concepto de Salud Pública lo cierto es que la Albeitería revoloteaba con poderío sobre el carbón de las fraguas, bigornias, hierro, clavos y herraduras..., y algo entre la medicina, la cirugía y las boticas, todo ello sin una fijación clara. Era, una vez más, las enfermedades epidémicas de los ganados y aquellas otras que afectaban a los humanos las que atraían la atención de los responsables de las juntas de sanidad. De ahí derivó que se recurriese periódicamente a efectuar consultas a los miembros del Real Tribunal del Protoalbeiterato y a otros albéitares y mariscales de prestigio. Este era el nexo con la medicina humana, es decir, la Albeitería era medicina aplicada a los brutos cuyas salpicaduras del arte alcanzaban al humano. De una forma u otra, queriéndolo o sin querer el profesional de esta medicina estaba ligado a la medicina humana de una forma peculiar: sin estar, estando; y, estando sin estar en la sublime medicina humana.

Nada más crearse la Real Escuela de Veterinaria de la Corte, los veterinarios egresados a partir de 1797, en su mayoría militares, pasaron

destinados a las diferentes unidades. Se les concedió la gracia para poder gozar del uniforme de salida, en todo igual al de alumno pero concediéndoles el uso de sable. Con esta uniformidad se distinguían de aquellos que ejercían el arte veterinario sin haber asistido como alumnos a la Real Escuela. Las enseñanzas impartidas iban a dar sus frutos en los años venideros. La nueva Ciencia además de seguir las tradicionales enseñanzas escolásticas sobre la medicina, cirugía, podología, fragua y herrado de los équidos y otros solípedos, hacía importantes incursiones en otras materias que hasta entonces habían permanecido sin clara reglamentación. Esta ampliación de miras fructificó con rapidez en los veterinarios militares. De esta forma los veterinarios que servían en las yegudas abrieron el camino de la selección del ganado, de la reproducción y de la alimentación con bases científicas, abandonando la zootecnia poética que se realizaba por personal poco capacitado, para pasar a fundar la Zootecnia científica. De ahí derivó un avance de la genética y de la reproducción asistida al ser los primeros que en España practicaron en el Depósito de Córdoba en 1915 las primeras inseminaciones artificiales en la yegua. Fueron realizadas por el capitán veterinario Marcelino Montón Cardós el cual fue asistido por el teniente veterinario Francisco Castejón y Martínez de Arizala (más tarde catedrático de la Escuela de Veterinaria de Córdoba). Los avances en reproducción asistida y los avances en fisiopatología de la reproducción en la yegua vinieron de la mano de los veterinarios militares. Con investigaciones veterinarias, militares y civiles, se obtuvieron importantes avances de inmediata aplicación a la reproducción humana. Muchos de los avances que ha experimentado la reproducción asistida humana tienen como base las investigaciones veterinarias, y los instrumentos, diluyentes y conservantes del licor seminal son de transferencia veterinaria. Del mismo modo la introducción de esta técnica de reproducción asistida en las granjas militares, a partir del año 1943, logró suministrar proteínas de alta calidad a la ración de las tropas. Aportes suplementarios de carne, leche y huevos en épocas de carestía y de aislamiento durante el periodo de autarquía se deben a la labor callada de los veterinarios militares que lograron con su trabajo hacer rentables las granjas militares suministrando alimentos salubres, cuando la principal misión era dar de comer en los años de la posguerra.

Y ya que hablamos de suministrar alimentos sanos los veterinarios militares no descuidaron en ningún momento este aspecto. La Bro-

matología, en su concepto más amplio, fue desarrollada y reglamentada en la milicia cuando se constituyeron los modernos ejércitos. La inspección de alimentos para el ganado se realizaba de forma reglamentada desde las primeras ordenanzas militares de Carlos III y así se ha venido realizando hasta nuestros días. Pero ¡oh sorpresa!, con respecto a los alimentos de origen animal que debían consumir las tropas en Filipinas se da la orden, en 1829, para que los mariscales mayores de Lanceros de Luzón se desplacen al matadero de Manila (construido por los ingenieros militares) y realicen la inspección de las canales que debían ser libradas al consumo de la guarnición militar y también de la población civil, y esto sucedía muchos años antes de que se reglamentase la inspección de carnes bajo supervisión de los veterinarios civiles en la metrópoli.

Los nuevos veterinarios militares salidos de la Real Escuela comienzan su rearme científico y social en las unidades todavía bajo la denominación de mariscales mayores y segundos mariscales. Pero la intensa labor que venían realizando en la salvaguardia del patrimonio genético de la cría caballar, en la importante labor auxiliar de las actividades bélicas realizadas para el sostén y desplazamiento de la impedimenta militar, su contribución al saneamiento de los campos de batalla, la colaboración e iniciativas en la organización de cursos, academias y creación de granjas en los territorios de Ultramar, permitió que el Gobierno consciente de todo ello se decidiese a organizar y disciplinar a los veterinarios militares bajo una estructura única que permitiese dar una unidad de criterio en las actuaciones profesionales. Fue el general Narváez el que presentó a la firma de la reina Isabel II la creación del Cuerpo de Veterinaria Militar en 1845.

Con ser este un notable avance para las Ciencias Veterinarias en su conjunto, desde esa misma fecha se echaba en falta la existencia de un Centro militar donde los nuevos oficiales veterinarios recibiesen una formación específica de carácter castrense en veterinaria preventiva y asistencia clínica que les capacitase para su ejercicio profesional en las Unidades hipomóviles. Conseguir que los veterinarios militares tuviesen una formación académica continuada y científica adecuada, y acorde con el paso del tiempo fue una constante preocupación de ilustres jefes de veterinaria militar. En 1851 Fernando Sampedro Guzmán, profesor veterinario de primera clase, catedrático y mariscal mayor publicó su

«Higiene Veterinaria Militar», libro que sirvió de texto para los oficiales veterinarios. Este libro era un compendio de instrucciones sobre mesología y veterinaria preventiva. Si nos fijamos con detenimiento es un verdadero tratado sobre la higiene y sanidad ambiental tan de actualidad en nuestros días que ha merecido ser recuperadas sus enseñanzas en una edición facsimilar. Verdaderamente los veterinarios militares contribuyeron enormemente al desarrollo de la medicina preventiva al ser pioneros en dictar normas de policía sanitaria. Precisamente fue otro veterinario militar, Eusebio Molina Serrano, un adelantado a su época al proponer, en una serie de artículos en 1884 en las páginas del diario de Ponce (Puerto Rico), el control de leches para suministro a la población evitando contagios. Años más tarde, en 1898, se adelantó a la Ley de Epizootias al presentar en el «IX Congreso Mundial de Higiene y Demografía», celebrado en Madrid, el primer reglamento de policía sanitaria sobre el que se basó años más tarde la primera Ley de Epizootias de España.

Pero las sucesivas dependencias del Cuerpo de Veterinaria Militar del Arma de Caballería (1845-1857), de Sanidad Militar (1857-1864) y nuevamente del Arma de Caballería (1864-1889), en nada contribuyeron a su mejoría técnica, ni a su organización administrativa y logística-operativa. No son del caso analizar ahora las causas del estado de prostración en que se hallaba la veterinaria militar de antaño, pero estaban muy relacionadas con la percepción social de la profesión, la estructura castrense, la lejanía de la metrópoli, la falta de medios económicos y la constante inestabilidad política de la España decimonónica. A pesar de ello fueron las epizootias que asolaban las cabañas ganaderas y en especial las que afectaban a las yeguas militares, junto con la aparición de zoonosis tan importantes como la rabia, la tuberculosis, el carbunco y el muermo las que pusieron a los veterinarios en el punto de mira de la sanidad castrense.

Con respecto a la especialización veterinaria dentro del campo de las Ciencias de la Salud pronto sintió la veterinaria militar la necesidad de especializarse. Lo hizo dentro del antiguo Instituto de Higiene Militar junto a sus compañeros médicos y farmacéuticos. El Instituto se creó en 1898 y era el heredero del antiguo Laboratorio Histológico e Histoquímico ubicado en el Real Monasterio de Nobles en 1885. Los numerosos

efectivos de ganado (más de 40.000 cabezas en 1916) contribuían a la periódica aparición de brotes de enfermedades infecto-contagiosas y parasitarias, agravado el hecho con los esfuerzos que había que realizar para mantener la reproducción equina en unos niveles de eficacia y de buena salud que permitiese remontar las bajas que se producían en los efectivos de las unidades militares; bajas que a veces superaban el 12% cuando en el entorno de otros ejércitos no se superaba el 3-4%. Todo ello hizo que los veterinarios militares necesitaran de una instrucción y un apoyo técnico de mayor calado para prevenir ciertas enfermedades que, como el muermo (producido por la bacteria *Burkholderia mallei*), diezmaban la cabaña. Desde el momento en que se descubrió la maleína por los veterinarios rusos Helning y Kalning (este veterinario militar) en 1890 se llevaron a cabo estudios clínicos y experimentales en todos los países más adelantados. Durante sus experiencias Kalning se inocula el muermo y paga con su vida el honor de haber descubierto la maleína. En España los primeros estudios clínicos se realizaron en 1884 por el veterinario primero (Capitán) Eusebio Molina Serrano en los caballos de la Guardia Civil de Puerto Rico, y después por Julián Mut Mandilago, veterinario segundo (Teniente) del Regimiento de Caballería de Treviño, en Barcelona. En 1904, a causa de los brotes de muermo, se crea la Sección de Veterinaria Militar en el Instituto de Higiene Militar con la misión de iniciar las actividades de apoyo de diagnóstico laboratorial y de enseñanza de los futuros oficiales veterinarios. En esa Sección se inicia la actividad de preparación de sueros y vacunas. Con posterioridad a esta primera época maleínica de las postrimerías del siglo XIX, fueron muchos los veterinarios civiles y militares que realizaron interesantes trabajos con la maleína como prueba diagnóstica del muermo. Precisamente los veterinarios militares Marcelino Ramírez y Juan Igual Hernández trabajaron intensamente en el desarrollo e introducción de la maleína como prueba diagnóstica. Más de un veterinario militar murió estudiando e investigando la forma de combatir y tratar esta enfermedad que de forma esporádica sufre el hombre. Se realizaron estudios sobre la melioidosis, enfermedad infectocontagiosa producida en el hombre por un microorganismo muy próximo al agente etiológico del muermo (*Burkholderia pseudomallei*). Como ya hemos apuntado antes, en 1916 el muermo quitó la vida al veterinario 1.º Juan Igual Hernández cuando realizaba nuevos experimentos y observaciones en la Enfermería de Ganado de la guarnición de Melilla. El Capitán Igual se había con-

sagrado en cuerpo y alma al estudio de esa enfermedad; son nuestros héroes científicos olvidados que dieron a la sociedad lo más preciado que tenían: la vida.

La actividad del Instituto quedó claramente demostrada en el «Primer Congreso Nacional de Medicina» de 1917 cuando la Veterinaria Militar participó en la «Exposición de Medicina e Higiene» en el Parque del Retiro. El Instituto estuvo presente con una muestra de los productos preparados en sus laboratorios y colecciones fotográficas de su actividad; S.M el Rey contempló la fotografía de una yegua a cuyo pie se podía leer este curioso rótulo: «Exprimir, 26 años; ha rendido 250 litros de suero antidiftérico valorado en 50.000 pesetas». Estas abultadas cantidades dinerarias, unidas a la de sueros antitetánicos, vacunas antirrábicas y maleína que anteriormente eran importadas de otros países, generalmente de Francia y Alemania, nos dan una muestra de lo que el Instituto, por intermedio de los veterinarios militares, ahorra al Erario.

En los sucesivos años la Sección preparó dosis de la vacuna antirrábica «Umeno». Posteriormente, y con el desarrollo y potenciación del Instituto, se constituyeron en 1934 diferentes secciones, una de ellas fue el laboratorio de higiene veterinaria con la misión de elaborar los productos biológicos dedicados a mantener la salud de los animales al servicio del Ejército. En este laboratorio se prepararon los sueros y vacunas como la antitetánica, antiestreptocócica, maleína, vacuna antirrábica, antierisipelótica contra el mal rojo y vacuna estreptobacilar.

También se realizaban los análisis clínicos de las numerosas muestras biológicas remitidas por los oficiales veterinarios desde sus enfermerías y botiquines; se confirmaban los brotes de sarna y tiña de los équidos y se procesaba toda la anatomía patológica de las piezas obtenidas tras la realización de las necropsias, e incluso las técnicas de aislamiento de asta de Ammón para visualizar los corpúsculos de Negri, patognomónicos de rabia. Los responsables en esa fecha eran: Andrés Huerta López, Subinspector de segunda clase, que actuaba como director de la Sección, auxiliado por los veterinarios mayores José Dornateche Zabalza y Victoriano Nieto Magán. En 1967 se crea la Sección de nutrición y alimentación dirigida por el Teniente Coronel Veterinario Arturo López Arruebo.

Durante la guerra civil española se constituyeron órganos veterinarios dedicados a mantener la higiene y salud del ganado, así como depósitos de remonta y concentración de ganado para proceder a su Carnización bajo inspección veterinaria. Lo mismo sucedió en la Compañía de Carnización de la División española de voluntarios que actuó, junto con la Compañía de Veterinaria, en el frente del Este del sector de Leningrado donde realizaron una admirable labor reconocida por escrito por el general Liederman. Los equipos de higiene y profilaxis de veterinaria militar constituidos al efecto y potenciados, con mayor personalidad y medios, en el reglamento de campaña de 1927 actuaron eficazmente tanto en la guerra de Marruecos, guerra civil española (en uno y otro sector) y segunda guerra mundial en Rusia. Estos equipos contribuyeron no solo a la realización de desinfecciones, desinsectaciones y desrodentizaciones, sino que durante la guerra civil y segunda gran guerra colaboraron al saneamiento de los campos de batalla y de las calles de los pueblos retirando cadáveres de animales muertos (caballos, mulos, perros y animales de producción) cuyos cuerpos corrompidos eran fuente de contagio para el hombre. En casos muy especiales también se les ordenó la retirada de cadáveres humanos durante la guerra civil. La herencia de estos equipos veterinarios ha sido recogida por los actuales equipos móviles de control de plagas que actúan en todo el territorio nacional y muy especialmente en operaciones internacionales dando calidad a nuestras tropas desplazadas a otros escenarios y evitando la transferencia de patógenos cuando repatrían la impedimenta y el material de nuestras Fuerzas. Sus actuaciones son requeridas por la Sanidad Militar para que actúen en buques, submarinos, aeronaves y campamentos.

Con respecto a la investigación los veterinarios militares han sido pioneros desde 1972 en gestionar los pabellones de medicina y cirugía experimentales. En el año 2010 el pabellón de medicina y cirugía experimentales del Hospital Central de la Defensa fue transferido al Centro Militar de Veterinaria de la Defensa. Desde ese mismo instante se han remodelado sus dependencias para dotarlas de la capacidad de instruir a todo el personal sanitario del Cuerpo Militar de Sanidad constituido por médicos, farmacéuticos, veterinarios, odontólogos, psicólogos y enfermeros, y muy particularmente a los alumnos de las enseñanzas de formación de la Escuela Militar de Sanidad. Contribuye eficazmente al

entrenamiento del personal que cursa las especialidades sanitarias dentro de las enseñanzas de perfeccionamiento incardinadas en el sistema nacional de salud. En estos Centros la convivencia entre todos los profesionales de Ciencias de la Salud ha sido, y es en la actualidad muy positiva, todos se han enriquecido cultural y científicamente.

La labor de enseñanza no ha sido nunca descuidada. Los veterinarios militares participan, junto a otros profesionales de Ciencias de la Salud, en la formación y especialización de los cuadros de mando de nuestras Fuerzas Armadas. De forma sucinta y a modo de ejemplo les diré que actúan como profesores titulares en los campos de la seguridad biológica, tanto en el Instituto Tecnológico de la Marañosa como en la Escuela de Defensa NBQ-r; como profesores titulares en el Departamento de Veterinaria de la Escuela Militar de Sanidad, en la Cátedra Almirante D. Juan de Borbón; como profesores de las especialidades veterinarias en el Centro Militar de Veterinaria de la Defensa y en el Laboratorio de Investigación Aplicada de Córdoba dependiente, este último, del Organismo Autónomo de Cría Caballar de las Fuerzas Armadas.

Precisamente las cuatro especialidades que se imparten en la actualidad en la Veterinaria militar están íntimamente ligadas a las Ciencias de la Salud, según se infiere de cada uno de sus programas docentes. La Bromatología e Higiene de los Alimentos, que abarca la humana y animal, garantiza la seguridad alimentaria para el humano y para los animales adscritos al Ministerio de Defensa, incluyendo aquellos que se utilizan en los bioterios. La especialidad de Microbiología e Higiene y Sanidad Animal cubre un amplio campo relacionado con el apoyo laboratorio a la clínica veterinaria y otro muy interesante como la higiene y sanidad ambiental en las unidades, campos de tiro y maniobras, centros y organismos del Ministerio, sin descuidar la preparación de sueros y autovacunas para el ganado del Organismo autónomo de Cría Caballar. La cirugía veterinaria está encaminada a prestar apoyo a las unidades militares que disponen de ganado caballar; 1800 cabezas de equinos y 700 de cánidos de los equipos cinológicos requieren asistencia especializada. También la policlínica veterinaria, el servicio de medicina y cirugía experimentales, así como los servicios veterinarios de la Guardia Real, Guardia Civil y unidades de la Cría Caballar de las Fuerzas Armadas requieren de la especialización de estos facultativos. La última

especialidad en ser creada fue la de Genética y reproducción animal cuyo cometido principal es atender las necesidades de los depósitos de sementales y yeguas de la cría caballar. La genética y la reproducción animal han alcanzado tal grado de desarrollo y complejidad que es necesario atender su desarrollo y aplicación con personal altamente especializado. Creo que la Veterinaria Militar ha alcanzado un nivel aristocrático dentro del conjunto de las Ciencias Veterinarias.

El prestigio de la Veterinaria militar también se percibe en la asistencia a congresos nacionales e internacionales de sanidad militar. Desde el primer congreso de veterinaria celebrado en Madrid en octubre de 1885 la veterinaria ha estado presente de forma muy activa en casi todos los congresos de temática sanitaria y militar, incluyendo los congresos organizados por los Institutos de Historia y Cultura Militar. Numerosas han sido las publicaciones, unas originales y otras traducidas, con las que ha contribuido la veterinaria militar a prestigiar las Ciencias Veterinarias y de paso las Ciencias de la Salud. No hay nada mejor que dar una vuelta por la red de redes para comprobar la actividad desplegada por los miembros del Cuerpo de Veterinaria Militar. No olvidemos que solo en el campo de las enfermedades infecto contagiosas existen más de trescientas enfermedades catalogadas como zoonóticas. Como comprenderán si más de 66% de las enfermedades de los humanos reconocen un origen animal convendrán que la presencia del veterinario especializado en «Veterinaria de Salud Pública» se hace muy necesaria en los centros de medicina preventiva.

Con ser mucho lo realizado en favor de las Ciencias de la Salud, y siendo reconocida la veterinaria como una de las profesiones sanitarias, se da la paradoja que es la misma estructura de las Ciencias Veterinarias la que debe atender, con sus propios medios, la formación especializada de sus facultativos. Conseguir que la especialización, relacionada con la Salud Pública, se organice y se preste dentro del Sistema Nacional de Salud es una permanente reivindicación de la organización colegial veterinaria. Cuando se produzca un cambio en las preclaras y luminiscentes mentes de la divina medicina la gran Veterinaria engrandecerá mucho más las Ciencias de la Salud. Hasta que ese momento llegue los componentes de la Veterinaria seguirán aportando su trabajo para demostrar que: «Un Mundo, Una Salud» es cosa de todos.

Y para terminar les informo que ya en el tiempo presente los veterinarios militares participan muy activamente con sus trabajos originales en nuestra revista de Sanidad Militar junto al resto de las profesiones sanitarias. Los artículos, comunicaciones e imágenes problema seleccionados, todos ellos originales, están relacionados con las Ciencias de la Salud.

Los congresos de pregrado organizados por el Hospital Central de la Defensa, y ya van nueve ediciones, han acogido comunicaciones, e interesantes y activas participaciones, de los alumnos de las Ciencias Veterinarias, en paridad con sus compañeros del resto de las Ciencias de la Salud.

Verdaderamente podemos concluir que los veterinarios militares han contribuido de forma generosa al prestigio de las Ciencias de la Salud.

Muchas gracias.

MEMORIA ACTIVIDADES ACADÉMICAS CURSO 2010-2011

Actividades públicas

El día 18 de octubre de 2010, tuvo lugar la inauguración del Curso Académico 2010-2011 bajo la Presidencia del Excmo. Sr. D. Carlos Luis de Cuenca y Esteban. El Dr. De Cuenca pronunció unas breves palabras donde resaltó la importancia de la labor de la Real Academia para la sociedad, cediendo a continuación la palabra a la Sra. Subsecretaria del Ministerio de Educación, D.^a Mercedes López Revilla, que a continuación dio paso al Excmo. Sr. D. Salvio Jiménez Pérez, Secretario General, para que hiciera una somera exposición de las Actividades de la Real Academia durante el curso 2010-2011.

Durante el Curso Académico 2010-2011, se ha cumplido el programa previsto de discursos de ingreso y toma de posesión de Excmos. Sres. Académicos, conferencias magistrales, sesiones científicas y otras actividades, siendo de destacar los ingresos de los Académicos Numerarios Dr. José Manuel Etxaniz Makazaga y Dr. Santiago Hernández Rodríguez y de los Académicos Correspondientes Extranjeros, Excmos. Sres. Dr. Gerald Gale Wagner, Dra. Sandra Edwards, Dr. Juan Garza, Dr. Ernesto Ávila, Dra. Betty San Martín, Dr. Carlos Octavio Scoppa, Dr. José Pedro Ciriaco Tista, Dr. David Lemus Acuña, Dr. Ricardo León Vega, Dr. Lácides Serrano Vega, Dr. Jorge Óscar Errecalde, Dr. Felipe San Martín Howard, Dr. Armando Emiliano González Zariquey y Dr. Tadeusz Michal Wijaszka.

Asimismo, se han celebrado reuniones periódicas y extraordinarias de las cinco Secciones que constituyen esta Real Academia para tratar diferentes asuntos relacionados con las competencias estatutarias de la Corporación.

Seguidamente se efectuó la entrega de Premios del Curso 2010-2011. Recayeron en los siguientes:

Premio de la Real Academia de Ciencias Veterinarias «Carlos Luis de Cuenca y González-Ocampo», a D.^a Nuria Tous Closa: «Efecto de la dieta en la deposición de grasa de los cerdos».

Premio de la Real Academia de Ciencias Veterinarias «Mariano Illera Martín», declarado desierto.

Premio «Asociación Nacional de Veterinarios Jubilados», a D. Jorgen Robledo Berrocal y D. Francisco J. González Vega: «Efectos del alojamiento y manejo sobre indicadores de bienestar animal de cerdas ibéricas en lactación».

A continuación, dio lectura al discurso de apertura del curso 2010-2011 el Excmo. Sr. D. José Manuel Pérez García, a quien le correspondía por antigüedad y que versó sobre «Mis recuerdos y nostalgia de Gregorio Marañón en el cincuentenario de su muerte». Por último, la Sra. Subsecretaria Dña. Mercedes López Revilla, intervino para clausurar el acto.

El 25 de octubre tuvo lugar una conferencia del farmacéutico e Historiador de la Veterinaria, D. Ángel Salvador Velasco, que versó sobre «El XIV Duque de Medina Sidonia y Bernardo Rodríguez Marinas. El comienzo de la veterinaria en España».

El 29 de noviembre ingresó como Académico Correspondiente Extranjero el Dr. Gerald Wale Wagner, Doctor en Veterinaria por la University of Kansas, EE.UU. con un discurso sobre «Science, Politics and Texas Cattle Fever», a quien presentó la Académica de Número, Excmo. Sra. Dña. Josefina María Illera del Portal.

El 13 de diciembre pronunció una conferencia sobre «Fundamentos tecnológicos sobre la elaboración del queso» la Profesora de

Tecnología de los alimentos de la Universidad Politécnica de Madrid, Dña. María Concepción Chamorro Valencia.

El 20 de diciembre tuvo lugar la Sesión Necrológica en recuerdo del Excmo. Sr. D. Antonio Borregón Martínez, Académico de Número fallecido el 20 de julio de 2010. Intervinieron los Académicos de Número Excmos. Sres. Dr. Quintiliano Pérez Bonilla, Dr. Miguel Ángel Aparicio Tovar, Dr. Paulino García Partida y Dr. Luis Mardones Sevilla.

El 17 de enero, el Dr. Mateo del Pozo Vegas, Investigador en el Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA), Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias y Alimentarias (INIA), expuso una conferencia sobre «Nuevas líneas de investigación aplicadas en sanidad de la producción porcina».

El 24 de enero leyó su discurso de ingreso como Académica Correspondiente Extranjera, la Profesora Sandra Edwards, Doctora en Veterinaria por la University of Reading del Reino Unido, que tituló «Why do they do it? – understanding pig behaviour to improve welfare and performance». Fue presentada por el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Aparicio Tovar.

El 7 de febrero ingresó como Académico de Número el Excmo. Sr. D. José Manuel Etxaniz Makazaga, Doctor en Veterinaria por la Universidad de Zaragoza con un discurso sobre «Tres veterinarios en el desarrollo ganadero de Guipuzkoa (1840-1940)». Su presentación corrió a cargo del Académico de Número, el Excmo. Sr. D. Paulino Díez Gómez.

El 21 de febrero, el Excmo. Sr. D. Santiago Hernández Rodríguez, Doctor en Veterinaria por la Universidad de Córdoba, ingresó como Académico de Número dando lectura a su discurso preceptivo, «Hipodermosis bovina: bases biológicas y epidemiológicas para el diagnóstico y control de la enfermedad». Le presentó el Académico de Número, el Excmo. Sr. D. Antonio Ramón Martínez Fernández.

El 7 de marzo, el Excmo. Sr. D. Amalio de Juana Sardón, pronunció una conferencia titulada «Cartografía histórica de los emplazamientos de la Real Escuela de Veterinaria de Madrid. Su entorno cultural».

El 21 de marzo pronunció una conferencia el Veterinario D. Rafael Campos Rodríguez sobre «Revisión y actualización de la patología del pollo de carne».

El 4 de abril intervino D. José Luis Ruiz Tena, con una conferencia sobre «Evolución de la raza frisona en España».

La semana del 9 al 12 de mayo se produjo el Primer Encuentro Científico de la Asociación Iberoamericana de Academias de Ciencias Veterinaria. En la inauguración de este evento estuvo presente la Junta de Gobierno de la RACVE Presidida por el Excmo. Sr. D. Carlos Luis de Cuenca; la Subsecretaria de Educación, Dña. Mercedes López Revilla; el Presidente del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid, D. Felipe Vilas; el Presidente de la Real Academia de Doctores de España, Dr. Luis Mardones; los Presidentes de las Academias de Ciencias Veterinarias de México, Perú, Argentina, y Uruguay, y los Presidentes de las Academias de Andalucía, Extremadura y Catalunya.

En este Encuentro Científico intervinieron el Presidente de la Acadèmia de Ciències Vetèrines de Catalunya, Dr. Josep Llupí.

El Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, Excmo. Sr. D. Antonio Marín Garrido.

El Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Extremadura, Dr. Rafael Calero Carretero.

Durante este encuentro científico se produjo el ingreso como Académicos Correspondientes de:

- Día 9 de mayo: Dr. Juan Garza, Doctor en Veterinaria por la Universidad Nacional Autónoma de México y del Dr. Ernesto Ávila, Doctor en Veterinaria por la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Día 10 de mayo: Dra. Betty San Martín, Doctora en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid; Dr. Carlos Octavio Scoppa, Doctor en Ciencias Naturales por la Universidad de Gante, Bélgica; Dr. José Pedro Ciriaco Tista Olmos,

Doctor en Veterinaria por la Universidad Nacional Autónoma de México; Dr. David Lemus Acuña, Doctor en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid, y Dr. Ricardo León Vega, Doctor en Veterinaria por la Universidad del Tolima, Colombia.

- Día 11 de mayo: Dr. Lácides Serrano Vega, Doctor en Veterinaria por el Royal Veterinary College de Londres; Dr. Jorge Óscar Errecalde, Doctor en Veterinaria por la Universidad Nacional de la Plata, Argentina, y Dr. Felipe San Martín Howard, Doctor en Veterinaria por la Universidad Tecnológica de Texas, EEUU.
- Día 12 de mayo: Dr. Armando Emiliano González Zariquey, Doctor en Veterinaria por la Universidad de Reading, Reino Unido.

El encuentro se finalizó con una intervención histórica sobre «Relaciones históricas entre la Veterinaria hispana y la americana», por el Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Vives Vallés, Académico de Número.

Durante este encuentro se realizaron múltiples actividades como:

- Visita al Centro Militar de Veterinaria, Ministerio de Defensa, Madrid.
- Visita al Laboratorio Central de Veterinaria de Algete (Madrid), Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino.
- Visita a la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

El 23 de mayo se produjo el ingreso como Académico Correspondiente Extranjero del Dr. Tadeusz Michal Wijaszka, dando lectura a la conferencia preceptiva titulada «System of the Veterinary Laboratory Diagnosis in Poland». La presentación corrió a cargo del Académico de Número, Excmo. Sr. D. Juan Ignacio Ovejero Guisasola.

El 30 de mayo, D. Jesús Campos Amado, Consejero Técnico de la Unidad de Apoyo a la Dirección Ejecutiva de la Agencia Española

de Seguridad Alimentaria y Nutrición, pronunció una conferencia sobre «Alimentos irradiados».

El 13 de junio tuvo lugar una conferencia del Académico de Número, Excmo. Sr. D. Félix Pérez y Pérez, que versó sobre «El declinar biológico del hombre».

La última Sesión Pública tuvo lugar el 27 de junio, interviniendo el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández, con una conferencia titulada «De temor moderado a miedo cerval ante el contagio epidémico».

Otras actividades

Han sido editados los tomos:

- «Plantas tóxicas españolas», cuyos autores son D. Julián Mateos Martín y Dña. María Dolores Álvarez Menéndez.
- «Hipodermosis bovina: bases biológicas y epidemiológicas para el diagnóstico y control de la enfermedad».

Convenios

Han continuado las actividades del Convenio firmado entre la Real Academia y el Instituto Tomás Pascual Sanz para la Nutrición y la Salud.

Se ha realizado un curso *on-line* de ganado vacuno lechero en el cual el Coordinador General era el Excmo. Sr. D. Carlos Luis de Cuenca y Esteban. Los temas tratados fueron:

1. GANADO VACUNO LECHERO

Coordinador: Dr. Carlos Luis de Cuenca y Esteban de la Real Academia de Ciencias Veterinarias.

- 1.1. «Mejora genética del ganado vacuno lechero». Prof. Dr. Javier Cañón Ferreras.
- 1.2. «Alimentación del ganado vacuno lechero». Dr. Miguel Ángel Gómez Berzal.
- 1.3. «Sanidad en las explotaciones de ganado vacuno lechero» Prof. Dr. José Luis Benedito Castellote.
- 1.4. «Manejo en explotaciones del ganado vacuno lechero». Dr. José Luis Ruiz Castillo.
- 1.5. «Bienestar animal en la explotación de ganado vacuno lechero». Dra. Carmen Fuentes, Dr. Antonio Velarde y Dr. Alex Bach.

2. PROCESADO INDUSTRIAL DE LA LECHE

Coordinador: Dr. Salvio Jiménez Pérez de la Real Academia de Ciencias Veterinarias.

- 2.1. «Obtención de la leche para su tratamiento industrial». Dr. Salvio Jiménez Pérez.
- 2.2. «Refrigeración y transporte de leche». Dr. Salvio Jiménez Pérez.
- 2.3. «Pasteurización de la leche». Dr. Salvio Jiménez Pérez.
- 2.4. «Esterilización de la leche». Dr. Salvio Jiménez Pérez.
- 2.5. «Controles analíticos en la industria». Dr. Salvio Jiménez Pérez.

3. DERIVADOS LÁCTEOS

Coordinador: Dr. Salvio Jiménez Pérez de la Real Academia de Ciencias Veterinarias.

- 3.1. «Leches líquidas». Dr. Salvio Jiménez Pérez.

- 3.2. «Leches fermentadas». Dr. Salvio Jiménez Pérez.
- 3.3. «Cuajadas, queso y requesón». Dr. Salvio Jiménez Pérez.
- 3.4. «Natas y mantequillas». D. Pablo Sarmiento Pérez, Veterinario Militar.
- 3.5. «Derivados lácteos; leches infantiles, leches especiales, bebidas energéticas, helados, batidos». Dr. Salvio Jiménez Pérez.

4. SISTEMAS DE CONTROL HIGIÉNICO-SANITARIO

Coordinador: Prof. Dr. Arturo Anadón Navarro de la Real Academia de Ciencias Veterinarias.

- 4.1. «Control de la calidad y trazabilidad». Dra. Alba Ríos Insúa. Dirección General de Recursos Agrícolas y Ganaderos, Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (MARM).
- 4.2. «Control microbiológico de la leche». Dr. Miguel Ángel Zorraquino Lozano, Profesor Asociado del Departamento de Producción Agraria, Universidad Pública de Navarra.
- 4.3. «Control de residuos de antimicrobianos y otros agentes terapéuticos». Prof. Dr. Arturo Anadón Navarro. Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.
- 4.4. «Control de micotoxinas y otros contaminantes». Dr. Pedro Díaz Peralta, Departamento de Toxicología y Farmacología Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.
- 4.5. «Legislación de leche». Índice recopilado por el Dr. Carlos Barros Santos, Real Academia de Ciencias Veterinarias.

Los días 15, 16 y 17 de noviembre de 2010 se organizó el «Ciclo de conferencias y lectura de los trabajos premiados en la 1.^a edición de

los premios Instituto Tomás Pascual Sanz - Real Academia de Ciencias Veterinarias».

- El día 15 se produjo la lectura del trabajo premiado en la categoría Patología animal: «Relación del calcio sérico con la funcionalidad del sistema inmune y la salud en terneros Holstein durante su primer mes de vida», cuyos autores son Dña. Beatriz Sanz Bernardo, Dña. Fiona Maunsell, Dña. Lilian Oliveira, D. Carlos Rico y D. Arturo Donovan.

También leyeron sus conferencias el Académico Correspondiente, Dr. Jaime Borrell Valls, que versó sobre «Principales patologías en avicultura industrial», y el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Antonio Ramón Martínez Fernández, cuya conferencia tituló, «Zoonosis parasitaria de origen porcino; pasado y presente».

- El día 16 de noviembre se expuso el trabajo premiado en la categoría de Producción animal, cuyo título es «Empleo de una nueva técnica de evaluación seminal para predecir la fertilidad de la inseminación artificial en el programa de mejora genética de la raza ovina manchega». Sus autores son: D. Alejandro Maroto Morales y Dña. Olga García Álvarez.

Este día también expuso su conferencia sobre «Alimentación con dietas bajas en proteína», D. Mariano Gorrachategui García.

- El día 17 se dio lectura al trabajo realizado por Dña. Raquel Montiel Moreno, D. Daniel Bravo Vázquez y Dña. Margarita Medina, que fue premiado en la categoría de Seguridad Alimentaria y cuyo título es «Altas presiones en la inhibición de la *Listeria monocytogenes* en salmón ahumado y su efecto sobre las características del producto».

También expuso su conferencia el Dr. Pedro Díaz Peralta, Profesor Asociado del Departamento de Toxicología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, titulada «Seguridad alimentaria, derecho a la alimentación, ordenación de intercambios y costes regulatorios», y el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Francisco Tortuero Cosialls, cuya conferencia versó sobre «El huevo como alimento saludable. El huevo y su importancia sanitaria».

El día 22 de noviembre fue la entrega de los premios de la 1.^a edición de los Premios Instituto Tomás Pascual Sanz - Real Academia de Ciencias Veterinarias. Se puso fin a esta 1.^a edición de premios con la lectura de la conferencia del Académico de Número Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez, «Las cardiomiopatías unen a gatos y perros».

A lo largo del curso 2010-2011 se ha llevado a cabo el Ciclo de Conferencias sobre «Aplicación de la biotecnología en la ciencia veterinaria» en diversos sitios:

- El día 28 de abril tuvo lugar en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba. Dio comienzo con la lectura de la conferencia del Licenciado en veterinaria D. José Luis Vega Plá, «Ampliación del ADN a tiempo real, una alternativa a los métodos clásicos de detección y cuantificación de microorganismos: Aplicación al diagnóstico preventivo en équidos». La segunda y última conferencia fue la del Licenciado en Veterinaria, D. Pedro Azor Ortiz, que versó sobre «Nuevas metodologías de la genética molecular y la genómica y su impacto en la práctica veterinaria». Este Ciclo de Conferencias estuvo moderado por el Académico de Número Excmo. Sr. D. Santiago Hernández Rodríguez.

- El 26 de mayo fue en la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia. Dio comienzo con la lectura de la Dra. Marta Eulalia García Sánchez, Profesora Titular adscrita al Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, titulada «Vacunas recombinantes: un futuro que ya es presente», y dio fin con la lectura del Licenciado en Veterinaria D. José Luis Rodríguez Marín, cuya conferencia tituló «Ecología microbiana y nuevas tecnologías de análisis microbiológico de los alimentos (PCR, inmunoanálisis y otros métodos rápidos de diagnóstico)». Este Ciclo estuvo presidido por el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Vicente Dualde Pérez, y moderado por el Decano de la Facultad de Veterinaria, D. Santiago Vega García.

- El 29 de septiembre tuvo lugar en la Real Academia de Medicina de Cantabria la primera conferencia del Licenciado en Veterinaria, D. Carlos García Estrada, «Bases moleculares de la producción

de antibióticos beta-lactámicos», y la segunda y última la del Doctor en Veterinaria, Dr. Martí Pumarola i Batlle, titulada «El glioma canino como modelo animal natural de los gliomas humanos: estudio de las células madre cancerosas». También intervinieron los Excmos. Sres. D. Elías Rodríguez Ferri (RACVE), Dr. Val Bernal (Real Academia de Medicina de Cantabria) y D. Juan José Sánchez Asensio (Colegio Oficial de Veterinarios de Cantabria).

- El 5 de octubre se produjo el último Ciclo de Conferencias del Curso 2010-2011 en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza. Dio comienzo con la lectura de la conferencia del Catedrático de Microbiología de la Universidad de Zaragoza, Prof. Dr. Carlos Martín Montañés, titulada «Los retos de la erradicación de la tuberculosis en el siglo XXI», y finalizó con la segunda conferencia del Prof. Dr. Juan José Badiola Díez, Catedrático de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, que versó sobre «Las enfermedades priónicas, un antes y un después para la seguridad de los alimentos». Este Ciclo fue presidido y moderado por el Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, Académico de Número y Vicepresidente de la RACVE.

Junta de Gobierno

La Junta de Gobierno, celebró a lo largo del curso, un total de nueve sesiones, con los asuntos que quedan reflejados en las actas correspondientes.

Financiación

Se continúa con la financiación del Ministerio de Educación que fue aprobada en la Ley de Presupuestos del Estado. Incluyeron a esta Real Academia dentro de la Sección 18 de dicho Ministerio.

Fallecimientos

Durante el curso 2010-2011, fallecieron los Sres. Académicos de Número:

- Excmo. Sr. D. Rafael Martín Roldán, el 5 de abril de 2011.
- Excmo. Sr. D. Felipe R. Prieto Montaña, el 26 de abril de 2011.
- Excmo. Sr. D. Carlos Luis de Cuenca y Esteban, el 21 de junio de 2011.

Madrid, 24 de octubre de 2011

MEMORIA ACTIVIDADES ACADÉMICAS CURSO 2011-2012

Actividades públicas

El día 24 de octubre de 2011, tuvo lugar la inauguración del Curso Académico 2011-2012 bajo la Vicepresidencia del Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, que pronunció unas breves palabras y cedió a continuación la palabra al Excmo. Sr. D. Salvio Jiménez Pérez, Secretario General, para que hiciera una somera exposición de las Actividades de la Real Academia durante el curso 2011-2012.

Durante el Curso Académico se ha cumplido el programa previsto de los discursos de ingreso, conferencias, sesiones *in memoriam* y otras actividades, siendo de destacar los ingresos de los Académicos de Número, Excma. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal, Excmo. Sr. D. Manuel Rodríguez Sánchez y Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández.

Asimismo, se han celebrado reuniones periódicas y extraordinarias de las cinco Secciones que constituyen esta Real Academia para tratar diferentes asuntos relacionados con las competencias estatutarias de la Corporación.

Seguidamente se efectuó la entrega de Premios del Curso 2010-2011. Recayeron en los siguientes:

VIII Premio de la Real Academia de Ciencias Veterinarias «Carlos Luis de Cuenca y González-Ocampo», a D. Pablo Gutiérrez Toral: «Suplementación de la dieta de ovejas lecheras con aceite de girasol y lípidos marinos para modificar la composición de la grasa de la leche».

VIII Premio de la Real Academia de Ciencias Veterinarias «Mariano Illera Martín», a D. Carlos Sánchez García Abad: «Estudio del comportamiento ingestivo y potencial utilización de comederos por parte de dos especies clave en el ecosistema ibérico: la Perdiz Roja (*Alectoris Rufa*, L) y el Conejo de Monte (*Oryctolagus*, L)».

VII Premio de la «Asociación Nacional de Veterinarios Jubilados», a Dña. Lucía Prensa Sepúlveda: «La proyección mesocorticolímbica de los Múridos».

A continuación, dio lectura al discurso de apertura del Curso 2011-2012, el Excmo. Sr. D. Elías Fernando Rodríguez Ferri, a quien le correspondía por antigüedad y que versó sobre «Desafíos y respuestas de la Sanidad Animal. Por dónde vamos».

El 14 de noviembre tuvo lugar una conferencia del Catedrático de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Córdoba, Prof. Dr. Juan Anselmo Perea Remujo, que versó sobre «Presente y futuro del cerdo ibérico: mejoras en los sistemas de producción y programas sanitarios».

El 21 de noviembre tuvo lugar la Sesión necrológica en recuerdo del Excmo. Sr. D. Rafael Martín Roldán, Académico de Número fallecido el 5 de abril de 2011. Intervinieron el Dr. Julio Olías Pleite, Dr. Luis Mardones Sevilla, Dr. Benito Mateos-Nevado Artero, Dr. Guillermo Suárez Fernández, Dr. José Alberto Rodríguez Zazo y Dra. Rosario Martín Orti.

El 19 de diciembre pronunció una conferencia sobre «Ramón y Cajal, del Río Hortega y Abelardo Gallego (y las Cátedras de Patología General y Exploración Clínica con Histología y Anatomía Patológica de 1922) el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Paulino García Partida (que en paz descanse).

El 16 de enero se celebró la Sesión necrológica en recuerdo del Excmo. Sr. D. Felipe R. Prieto Montaña, fallecido el 26 de abril

de 2011. Intervinieron Dr. Guillermo Suárez Fernández, Dr. Elías Fernando Rodríguez Ferri, Dra. Inmaculada Díez Prieto, Dr. Paulino García Partida, Dr. José Ramón Prieto Montaña y Dña. Marta Prieto Población.

El 23 de enero ingresó como Académica de Número la Excm. Sra. D.^a María Teresa Miras Portugal con un discurso sobre «Importancia de los modelos animales en el estudio del sistema purinérgico». Su contestación corrió a cargo del Presidente y Académico de Número, el Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro.

El 30 de enero tuvo lugar la Sesión Necrológica en recuerdo del Excmo. Sr. D. Carlos Luis de Cuenca y Esteban, Académico de Número y Presidente de esta Real Academia hasta el día de su fallecimiento, el día 21 de junio de 2011. Intervinieron el Dr. Elías Fernando Rodríguez Ferri, Dr. Quintiliano Pérez Bonilla, Dr. Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós, Dr. Francisco Antonio Rojo Vázquez, D. Carlos Cuenca Díaz y Dr. Arturo Ramón Anadón Navarro.

El 6 de febrero tuvo lugar una conferencia de la Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y Científico Titular del Departamento de Metabolismo y Nutrición del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, la Dra. Sonia Ramos Rivero, que versó sobre «Polifenoles de la dieta como potenciales agentes anticancerígenos».

El 20 de febrero la Dra. Ascensión Marcos Sánchez, Profesora de Investigación del CSIC, y con destino en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, pronunció una conferencia sobre «Inmunonutrición: una materia transversal y emergente».

El 27 de febrero pronunció una conferencia sobre «¿Quo vadis Neurocirugía?», el Dr. Gregorio Rodríguez Boto, Profesor Titular de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos/Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

El 5 de marzo ingresó como Académico de Número, el Excmo. Sr. D. Manuel Rodríguez Sánchez, con un discurso sobre «Doping».

Pasado Presente y Futuro, con especial énfasis en los caballos de competición», a quien contestó el Excmo. Sr. D. Francisco Antonio Rojo Vázquez.

El 12 de marzo intervino el Dr. Francisco José Morales Navas, Investigador Científico del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con una conferencia sobre «La acrilamida, contaminante químico en el proceso de alimentación».

El 26 de marzo ingresó como Académico de Número el Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández. Su discurso de ingreso versó sobre «La cesárea en el momento actual». Su contestación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández.

El 16 de abril tuvo lugar una conferencia del Investigador Científico del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Dr. José Carballo Santaolalla, que trató sobre «Empleo de nitratos y nitritos en productos cárnicos».

El 23 de abril el Excmo. Sr. D. José Vicente Tarazona Lafarga, Scientific Chair, Evaluation European Chemical Agency, Helsinki (Finlandia) y Académico de Número de esta Corporación, pronunció una conferencia sobre «Nuevas aproximaciones científicas en la evaluación de los riesgos de las sustancias químicas y su utilización en la protección de la salud y el medio ambiente».

El 7 de mayo tuvo lugar una conferencia del Dr. Ricardo Martínez-Alesón Sanz, Poultry Project Manager, DSM Nutricional Products y Profesor Asociado del Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, que versó sobre «Enzimas en alimentación aviar: novedades y aplicación práctica».

El 21 de mayo pronunció una conferencia sobre «¿Carne para todos?», el Prof. Dr. Antonio Muñoz Luna, Catedrático de Producción Animal de la Universidad de Murcia.

El 28 de mayo, el Excmo. Sr. D. Quintiliano Pérez Bonilla, Académico de Número de esta Corporación, pronunció una conferencia titulada «Sanidad Animal y Comercio Exterior».

El día 11 de junio, la Dra. Mercedes Sánchez de la Muela, Profesora Titular de Cirugía, del Departamento de Medicina y Cirugía Animal del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, pronunció una conferencia sobre «Características terapéuticas de las células madre mesenquimales». A continuación la Dra. Paloma María García Fernández, Profesora Titular de Cirugía del Departamento de Medicina y Cirugía Animal del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid intervino con una conferencia titulada «Aplicación clínica de la células madre mesenquimales en problemas articulares de los pequeños animales».

El 25 de junio, el Director General del Foro Interalimentario, Dr. José Ignacio Arranz Recio expuso su conferencia «Innovación del campo a la mesa».

Convenios

Han continuado las actividades del Convenio firmado entre la Real Academia de Ciencias Veterinarias y la Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara.

El día 22 de noviembre se realizó la entrega de premios Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara - Real Academia de Ciencias Veterinarias. Se otorgó el Premio a D. Manuel Ramón Fernández, que presentó su trabajo en la categoría Genética Animal y versó sobre «Efecto del aumento de la consanguinidad en el rendimiento reproductivo del ganado ovino». A continuación el Excmo. Sr. D. Francisco Tortuero Cossials, Académico de Número, expuso su conferencia titulada «Algunas consideraciones sobre alimentación y bienestar saludable».

El paraninfo Gordón Ordás del Edificio El Albéitar acogió el pasado lunes 2 de julio de 2012 la presentación oficial y la inauguración de la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León, acto que se

celebró a las 19 horas bajo la Presidencia del Rector de la Universidad de León, Dr. José Ángel Hermida, y la Consejera de Agricultura y Ganadería de la Junta de Castilla y León, en representación del Presidente de la Comunidad Autónoma, Dña. Silvia Clemente Municio.

Tras las palabras de bienvenida a cargo del Excmo. Sr. D. Elías F. Rodríguez Ferri, Presidente de la nueva Academia y Académico de Número de nuestra Corporación, tuvo lugar la lectura de su memoria inicial a cargo del Secretario General de la misma, Excmo. Sr. D. Francisco A. Rojo Vázquez y Académico de nuestra Corporación. Seguidamente tomó la palabra el que fuera Catedrático de Toxicología y Farmacología de la Universidad de León y actual Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias, el Prof. Dr. Arturo Ramón Anadón Navarro, que pronunció una conferencia titulada: «Creación y evolución histórica de las Academias de Ciencias Veterinarias en España».

Al término de la intervención tuvo lugar la imposición de medallas a los Académicos fundadores de la academia, cuya creación fue aprobada en mayo de 2011 con el deseo de que sirviera como lugar de encuentro de prestigiosos doctores del mundo veterinario, para impulsar el diálogo científico y la divulgación en ciencias veterinarias.

Desde la Real Academia de Ciencias Veterinaria de España se impulsó entonces la creación de esta sede en Castilla y León atendiendo a la presencia de la Facultad de Veterinaria, así como a la existencia de una renta ganadera que en su día fue definida como «realmente excepcional dentro del conjunto nacional» y la correspondiente importancia de la industria agroalimentaria.

Los fines de la academia no son otros que fomentar la investigación y el estudio de las Ciencias Veterinarias y sus afines, así como asesorar a las administraciones y organismos públicos, a otras agencias científicas y tecnológicas, y a cuantas entidades lo soliciten, en todo lo que se refiera a la promoción de la salud y la elaboración de informes o dictámenes relacionados con dichas ciencias.

Junta de Gobierno

La Junta de Gobierno celebró a lo largo del curso, un total de nueve sesiones, con los asuntos que quedan reflejados en las Actas correspondientes.

Juntas Plenarias

La Junta Plenaria de la Real Academia de Ciencias Veterinarias celebró a lo largo del curso dos sesiones, con los asuntos que quedan reflejados en las Actas correspondientes.

Financiación

Se continúa con la financiación del Ministerio de Educación, Cultura y Deportes que fue aprobada en la Ley de Presupuestos del Estado. Incluyeron a esta Real Academia dentro de la Sección 18 de dicho Ministerio.

Fallecimientos

Durante el curso 2011-2012 ha fallecido el Sr. Académico de Número:

— Excmo. Sr. D. Paulino García Partida, el 15 de mayo de 2012.

Madrid, 29 de octubre de 2012

