

Lluís Serra Majem

Noel W. Solomons

José María Ordovás Muñoz

Gregorio Varela Moreiras

Abel Mariné Font

Cristina Campoy Folgoso

Ángel Gil Hernández

Benjamín Caballero Villalba

Javier Aranceta Bartrina

Abel Pascual Albino Beñacar

Reynaldo Martorell

Fermín Sánchez de Medina Contreras



Actas de Nutrición

AÑO MMXIII – VOL. 3



AÑO MMXIII

VOL. 3

AÑO MMXIII

VOL. 3

Actas de Nutrición

de la Academia Española de Nutrición
y Ciencias de la Alimentación



El volumen 3 de Actas de Nutrición reúne los discursos de ingreso a la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de las Sesiones Anuales de la Academia de Madrid 2010; Las Palmas de Gran Canaria 2011; Cádiz 2012 y Granada 2013.

Los temas escogidos recogen distintos aspectos de la nutrición y la hidratación en distintas etapas y escenarios de la vida, y responden a las trayectorias investigadoras y vitales de los nuevos Académicos. Sus autores son protagonistas y personas clave en la nutrición española e iberoamericana de los siglos XX y XXI, ciencia que está experimentando un auge y una proyección social sin precedentes.

La Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación constituye un foro de excelencia en alimentación y nutrición y su relación con la salud y la enfermedad, bajo un prisma plural, independiente y de justicia y equidad social.

Actas de Nutrición

*Volumen dedicado a la memoria
de nuestra estimada*

Excma. Sra. D^a. Olga Moreiras Tuny
(Vigo 1933 - Madrid 2012)

**Académica de Honor de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación**



**Actas de las Sesiones Anuales de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de los años 2010 a 2013**

Actas de Nutrición

de la Academia Española de Nutrición
y Ciencias de la Alimentación



Editor: Lluís Serra Majem

AÑO MMXIII – VOL. 3

**Composición de la Junta Directiva de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación**

Presidente: Lluís Serra Majem

Vicepresidente Primero: Javier Aranceta Bartrina

Vicepresidente Segundo: Josep Antoni Tur Marí

Secretario: Luis Peña Quintana

Tesorera: Carmen Pérez Rodrigo

Vocales:

Joan D. Fernández Ballart

Ángel Gil Hernández

Emilio Martínez de Victoria Muñoz

Miguel Ángel Martínez González

Rosa María Ortega Anta

Jordi Salas Salvadó

Gregorio Varela Moreiras

Director de Actas de Nutrición: Lluís Serra Majem

Reservados todos los derechos. No se permite reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir alguna parte de esta publicación, cualquiera que sea el medio empleado –electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.–, sin el permiso previo de los titulares de los derechos de la propiedad intelectual.

© Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación, 2014

Diseño gráfico: Doblepagina

ISBN 10: 84-616-9033-8

ISBN 13: 978-84-616-9033-6

Depósito legal: B-16.108-2009

Impresión: Format Digital

Printed in Spain

Autores

LLUÍS SERRA MAJEM

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública y Director del Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias y del Grupo de Investigación en Nutrición de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Coordinador de grupo en el CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III. Preside la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación, la Fundación para la Investigación Nutricional (FIN) del Parque Científico de Barcelona, la ONG Nutrición Sin Fronteras y el Comité Científico de la Fundación Dieta Mediterránea. Es autor de 65 libros y 330 artículos en revistas científicas de impacto de la especialidad. Presidente del III World Congress of Public Health Nutrition (www.nutrition2014.org).

NOEL W. SOLOMONS

Nació en Boston, Massachusetts. Es Doctor en Medicina por la Universidad de Harvard; Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas (Universidad de Pennsylvania) y Especialista en Gastroenterología y Nutrición Clínica por la Universidad de Chicago. Ha trabajado en cuestiones clínicas, metabólicas y de salud pública de la nutrición en relación con la salud en Guatemala desde 1975. Ha sido Co-fundador y Director Científico del Centro de Estudios en Sensoiriopatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas (CESSIAM) en Guatemala durante los últimos 25 años. Tiene más de 600 publicaciones.

JOSÉ MARÍA ORDOVÁS MUÑOZ

Catedrático de Nutrición y Director del Laboratorio de Nutrición y Genética del HNRCA de la Universidad de Tufts (Boston, Estados Unidos). Director Científico de IMDEA Alimentación e investigador del CNIC. Su actividad se centra en el estudio de las interacciones gen-dieta. Autor de más de 700 artículos y receptor de numerosos honores científicos. Es miembro de las Reales Academias de Ciencias y Medicina de Zaragoza y Murcia, de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación y de la Real Academia de Farmacia, y Doctor Honoris Causa por la Universidad de Córdoba.

GREGORIO VARELA MOREIRAS

Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo-CEU en Madrid, y Director del Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Presidente de la Fundación Española de la Nutrición (FEN), ExPresidente de la Sociedad Española de Nutrición (SEN), y pertenece al BOD de ILSI Europe. Académico de la Real Academia Española de Gastronomía, y miembro fundador de la Academia Española de la Nutrición y Ciencias de la Alimentación. Ha publicado más de 150 artículos en revistas internacionales y nacionales, 40 capítulos de libros y es editor de 15 libros.

ABEL MARINÉ FONT

Doctor en Farmacia. Catedrático Emérito de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Barcelona. Profesor de las Universidades de Barcelona y Salamanca y Decano de las Facultades de Farmacia de las dos universidades. Autor o coautor de unos 250 artículos en revistas científicas y de capítulos de libros, sobre aminas biógenas y poliaminas y polifenoles y carotenoides en alimentos, estabilidad de alimentos, análisis de aditivos e impurezas, alimentos funcionales, nutrición comunitaria e interacciones entre alimentos y medicamentos. Ha sido Director General de Universidades de la Generalitat de Catalunya y Gestor del Programa Nacional de Tecnología de Alimentos de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología.

CRISTINA CAMPOY FOLGOSO

Licenciada en Medicina y Cirugía (1986) y Doctor (1989) por la Universidad de Granada (UGR). Especialista en Pediatría. Acreditación en Neonatología y Máster en Endocrinología Pediátrica. Profesora de Pediatría de la UGR desde 1989. Directora del Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS (www.euristikos.eu), Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Granada. Miembro del Comité de Nutrición de la ESPGHAN desde Marzo de 2011. Investigador responsable del Grupo PAI de Investigación CTS187 sobre “Nutrición y Metabolismo Infantil”. Experta evaluadora del 5th, 6th y 7th Programas Marco desde 1999 hasta la actualidad. Ha publicado más de 60 libros y capítulos nacionales e internacionales y más de 100 artículos en revistas científicas indizadas.

ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ

Doctor en Biología. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada y Director del Grupo de Investigación de Excelencia CTS-461 “Bioquímica nutricional: implicaciones terapéuticas”. Presidente de la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Vicepresidente de la Sociedad Española de Nutrición. Autor de más de 100 libros, entre ellos del Tratado de Nutrición (4 vol.), y de más de 320 artículos en revistas científicas de la especialidad. Associate Editor de Annals of Nutrition and Metabolism. Presidente del IUNS 20th International Congress of Nutrition 2013.

BENJAMÍN CABALLERO VILLALBA

Es Profesor de Salud Internacional y de Salud-Materno-Infantil (Facultad de Salud Pública), Profesor de Pediatría (Facultad de Medicina), y Director del Global Center on Childhood Obesity, en la Universidad de Johns Hopkins, en Baltimore, Estados Unidos. Licenciado en Medicina por la Universidad de Buenos Aires y doctorado en el Massachusetts Institute of Technology (MIT) en Cambridge, EEUU. Comenzó su carrera académica en la Escuela de Medicina de Harvard, y se incorporó a la Universidad de Johns Hopkins como Director Fundador del Centro de Nutrición Humana. Es autor de más de 200 publicaciones científicas, editor-en-jefe de la Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition y de la Encyclopedia of Human Nutrition.

JAVIER ARANCETA BARTRINA

Doctor en Medicina y Cirugía; Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública; Doctor en Nutrición, Universidad de Perugia; Certificado de Especialización Superior en Dietética y Nutrición, Universidad de Nancy; Máster en Nutrición, Universidad de Barcelona; Máster en Salud Pública, Universidad del País Vasco; Diplomado en Nutrición, Universidades de Madrid y Granada; Presidente Comité Científico de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Profesor Asociado del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra. Académico Numerario y miembro de la Junta Directiva de la Real Academia de Medicina del País Vasco. Ha publicado 120 artículos científicos y 25 libros.

ABEL PASCUAL ALBINO BEÑACAR

Argentino. Médico pediatra, Doctor en Medicina. Fundador y Presidente Permanente de la Fundación CONIN. Fellow de ASHOKA. Miembro Fundador del Consejo Asesor Permanente de la Universidad Nacional de Cuyo. Miembro de Número del Consejo Nacional de Educación, de la Academia de Ciencias Sociales de Mendoza en Argentina y de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación. Miembro del Comité Científico de la ONG Nutrición sin Fronteras en España. Ha sido distinguido en Argentina, España y Estados Unidos de América con importantes premios. Participó en numerosas publicaciones y ha escrito varios libros, entre los que destacan “Desnutrición el mal oculto” y “Gobernar es Poblar”, reeditado 5 veces en 3 años.

FERMÍN SÁNCHEZ DE MEDINA CONTRERAS

Licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada en 1963, se integró en el equipo de investigación dirigido por Federico Mayor Zaragoza y realizó su tesis doctoral obteniendo la calificación de Sobresaliente Cum Laude y Premio Extraordinario en 1967. En el curso siguiente desarrolló su actividad investigadora en el laboratorio del Dr. Senez, en el CNRS de Marsella, becado por el gobierno francés. Posteriormente regresó al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Granada, alcanzando la Cátedra de Bioquímica en 1977, plaza que ocupa en la actualidad.

REYNALDO MARTORELL

Doctor en Antropología Biológica. Ocupa la cátedra Robert W. Woodruff de Nutrición Internacional, Departamento de Salud Global, Universidad de Emory en Atlanta. Fue profesor de nutrición en Cornell y Stanford; empezó su carrera en el INCAP en Guatemala dónde fue investigador en la División de Desarrollo Humano. Elegido miembro del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias (EEUU) y ganador del premio Carlos Slim en Salud a la Trayectoria en Investigación. Está interesado en la investigación sobre nutrición en madres y niños, el crecimiento y desarrollo de niños, en cómo repercute la malnutrición temprana en las funciones fisiológicas a corto y largo plazo, la malnutrición de micronutrientes y la incidencia emergente de obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles en países en vías de desarrollo.

Índice

Presentación	1
Lluís Serra Majem	
MADRID 2010	
El hierro: una espada nutricional de dos filos. Hacia su mejor seguridad en todos los aspectos	5
NOEL W. SOLOMONS	
<i>Contestación al discurso: Lluís Serra Majem</i>	18
La Nutrigenómica: el camino hacia la prevención personalizada	23
JOSÉ MARÍA ORDOÑAS MUÑOZ	
<i>Contestación al discurso: GREGORIO VARELA MOREIRAS</i>	44
Interacciones entre alimentos y medicamentos	49
ABEL MARINÉ FONT	
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA 2011	
Nutrición y neurodesarrollo	69
CRISTINA CAMPOY FOLGOSO	
<i>Contestación al discurso: ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ</i>	89
CÁDIZ 2012	
Del déficit al exceso: la evolución del tamaño corporal de la raza humana y la epidemia global de obesidad	95
BENJAMÍN CABALLERO VILLALBA	
<i>Contestación al discurso: JAVIER ARANCETA BARTRINA</i>	106
Semblante <i>In Memoriam</i> : Gregorio Varela Mosquera y Olga Moreiras Tuny	111
GREGORIO VARELA MOREIRAS	
GRANADA 2013	
Invertir en inteligencia	121
ABEL PASCUAL ALBINO BEÑACAR	
<i>Contestación al discurso: Lluís Serra Majem</i>	137
Suplementos de vitamina A y mortalidad en niños: la evolución de la evidencia científica	143
REYNALDO MARTORELL	
<i>Contestación al discurso: Noel W. Solomons</i>	154
Nutracéuticos: nueva perspectiva	159
FERMÍN SÁNCHEZ DE MEDINA CONTRERAS	
<i>Contestación al discurso: Ángel Gil Hernández</i>	164

Presentación

En este Tercer Volumen de Actas de Nutrición que tienen en sus manos se recogen los ingresos de los nuevos Académicos durante las cuatro últimas sesiones llevadas a cabo por la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación en sitios muy emblemáticos de nuestra geografía:

- El salón Amarillo de la Real Academia Nacional de Farmacia en Madrid, el día 9 de junio de 2010, donde ingresaron los Académicos Noel W. Solomons, José María Ordovás Muñoz, y los Académicos de Honor José Mataix Verdú (Presidente de Honor a título póstumo), Olga Moreiras Tuny y Abel Maríné Font.
- El salón de Actos de la Casa de Colón del barrio de Vegueta en Las Palmas de Gran Canaria, el día 12 de diciembre de 2011, donde ingresaron los Académicos Cristina Campoy Folgoso y Pedro Betancor León.
- El salón de Plenos del Muy Ilmo. Ayuntamiento de Cádiz, donde, en sesión extraordinaria en conmemoración del Bicentenario de la Constitución Española de Cádiz 1812, el día 7 de noviembre de 2012, ingresó el Académico Benjamín Caballero Villalba.
- El salón de Caballeros XXIV del Palacio de la Madraza de Granada, el día 9 de abril de 2013, donde ingresaron los Académicos Abel Pascual Albino Beñacar y Reynaldo Martorell y el Académico de Honor Fermín Sánchez de Medina Contreras.

Con estas notables incorporaciones la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación cuenta ya con un total de 23 Académicos.

micos, de los cuales 12 son Académicos Fundadores y Correspondientes, siete son Académicos Numerarios y cuatro son Académicos Honorarios. No nos olvidamos de nuestros Académicos Honorarios, Gregorio Varela Mosqueira y Olga Moreiras Tuny, a quien su hijo el Académico Gregorio Varela Moreiras dedicó un bonito semblante durante el acto en Cádiz que incluimos también en estas páginas; ni tampoco de nuestro Presidente de Honor José Mataix Verdú, cuyo apellido bautiza a los Premios de mayor enjambre en el campo de la nutrición y la alimentación en España: los Premios Mataix de la Academia.

Los temas de los Discursos de ingreso representan las brillantes y excepcionales trayectorias vitales de sus dictantes y son temáticas de indudable actualidad; las implicaciones de la nutrigenómica en la predicción y prevención de la enfermedad; la nutrición en el neurodesarrollo desde la etapa pre-conceptual y la inversión en nutrición infantil desde la perspectiva del desarrollo de la inteligencia y del capital humano; la evolución del papel de la vitamina A en la mortalidad infantil; la importancia del hierro y su trascendente relación riesgo beneficio; la evolución del tamaño corporal de la raza humana y la epidemia global de la obesidad; y por último los discursos de nuestros Académicos honorarios sobre las nuevas perspectivas de los nutracéuticos, y las interacciones entre alimentos y medicamentos. Acompañados por sus respectivas contestaciones.

Los textos incluidos en este tercer volumen de nuestras Actas de Nutrición son de vital lectura para todos los que estudian, trabajan, investigan, o desearían conocer, estudiar, trabajar o investigar los alimentos y los nutrientes en relación con la salud humana, pues están escritos por verdaderos protagonistas, verdaderos héroes de la Ciencia de la Nutrición y la Alimentación en Hispanoamérica y en el mundo. En épocas dónde cualquiera osa dar lecciones o recomendaciones sobre nutrición o alimentación, el poder reunir estos textos en castellano de personajes tan nobles y cultivados de la historia de la Ciencia de los Siglos XX y XXI supone un verdadero lujo y privilegio. Espero que disfruten de los mismos igual que he disfrutado yo recopilándolos y editándolos para configurar este nuevo volumen de Actas de Nutrición.

Lluís Serra Majem

*Presidente de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación*

Actas de la Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de 2010 celebrada en Madrid

*en la que tuvo lugar la recepción de nuevos académicos
y la entrega de los premios Mataix 2010 de la Academia*

Académicos entrantes

Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons, Académico Numerario

Excmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz, Académico Numerario

Excmo. Sr. D. José Mataix Verdú, Académico de Honor y Presidente de Honor

Excmo. Sra. Dª. Olga Moreiras Tuny, Académica de Honor

Excmo. Sr. D. Abel Mariné Font, Académico de Honor

Premios Mataix 2010 de la Academia

A la Trayectoria Vital en el Campo de la Nutrición:

D. José María Bengoa Lecanda

A la mejor Iniciativa Institucional en favor de la Nutrición:

Unidad de Nutrición Comunitaria del Ayuntamiento de Bilbao

Al mejor Investigador en Nutrición Humana:

D. Lluís Serra Majem

A la mejor Iniciativa Privada o Empresarial en favor de la Nutrición:

Fira Alimentaria

*Madrid, Salón Amarillo de la Real Academia Nacional de Farmacia,
9 de junio de 2010*



Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación,
Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid, 9 de junio de 2010.

Académicos y Galardonados con los Premios Mataix 2010 de la Academia.

De delante a atrás y de izquierda a derecha:

Emilio Martínez de Victoria, Ángel Gil, Rosa M^a Ortega;

Carmen Pérez Rodrigo, Javier Aranceta, Conchita Albert Vda. Prof. Mataix;
Gregorio Varela Moreiras, Josep A. Tur, Noel W. Solomons, Lluís Serra Majem,
Luis Peña Quintana, Abel Mariné y Joan Fernández Ballart.



El hierro: una espada nutricional de dos filos. Hacia su mejor seguridad en todos los aspectos

**Discurso pronunciado por el
Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons**

*En el acto solemne de recepción
como Académico Numerario
en Madrid a 9 de junio de 2010*

y

**Contestación del
Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem**

*Académico Fundador
y Presidente de la Academia*

*Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores:*

Preámbulo y dedicatoria

Es un honor que la ocasión para publicar este artículo en las Actas de Nutrición sea al mismo tiempo de mi inducción en la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación. Esto a la vez ocurre en el año en que celebramos las Bodas de Plata del Centro de Estudios en Sensoriopatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas (CESSIAM) en Guatemala. Además, acabamos de honrar al Maestro José María Bengoa Lecanda. De todos los individuos en la historia de nuestra profesión, el Prof. Bengoa fue el que inició la alianza entre las ciencias nutricionales y la nutrición aplicada para mejorar el bienestar humano. La actitud necesaria para contribuir a dicha alianza es la de ver la contribución científica en términos de preguntas a ser respondidas, no en términos de un ensayo específico o una técnica de medición, ni siquiera a un paradigma biológico estrecho. Afortunadamente, mis tres mentores en el campo de la investigación, los profesores Nevin Scrimshaw, Irwin Rosenberg y Fernando Viteri, compartieron esa actitud y me estimularon para que explorara las oportunidades y posibilidades que se presentan a sí mismas. El profesor Klaus Schümann de la Fundación Hildegard Grunow también es un espíritu afín en términos de sus intereses en la nutrición, toxicología y farmacología. El trabajo que aquí se presenta nunca se hubiera podido lograr sin la dedicación de los miembros de mi staff actual, los cuales comparten la autoría en desentrañar los misterios de la relación del hierro y la salud humana. El discurso del hierro como una espada de dos filos, me fue traído por mi querido amigo, el Dr. Rainer Gross, quien falleció en septiembre del 2006. Su pensamiento pionero sobre cómo minimizar los daños inherentes al hierro, espaciando las dosis diarias a semanales y monitoreando a aquellos que necesitan hierro con métodos no invasivos, ha sido una inspiración para mis actuales colegas a seguir el curso de una administración de hierro segura y efectiva. Me gustaría dedicar esta conferencia a la memoria del Dr. Gross.

Introducción

El hierro es el tercer elemento más abundante en la superficie de la tierra, después del silicio y el oxígeno. Tiene un peso atómico de 55,845 y un número atómico de 26; se encuentra entre los metales de transición en la Tabla Periódica de Elementos.

Este elemento es una espada de dos filos, como se expresa en el título. Por un lado, es un nutriente esencial para la vida y virtualmente ningún organismo multicelular puede sobrevivir y crecer sin él. Es de suma importancia para el transporte de oxígeno, en las reacciones de óxido-reducción y por su rol en el sistema inmune humano¹. Es indispensable tener suficiente hierro. Por el otro lado, es un elemento altamente reactivo y la base de todos los procesos de oxidación y defensa de los organismos vivientes. Si el hierro no está confinado, las reacciones de oxidación pueden salirse de control y producir daños severos a la organización celular². Uno no debería de tener mucho hierro.

Las rutas hacia la deficiencia nutricional de hierro son la falla en consumir o absorber suficiente hierro de la dieta o perderlo a través del sangrado. Una consecuencia de la deficiencia de hierro es no tener suficiente hierro para la producción de un volumen normal de glóbulos rojos, lo que resulta en anemia. La prevalencia de anemia alrededor del mundo se estima en 1,32 billones de personas, lo que representa aproximadamente el 25 % de la población mundial³. No obstante, no toda la anemia se debe a la deficiencia de hierro. Por esta razón se han establecido normas internacionales como una respuesta de salud pública a la anemia endémica⁴. Esto llama a intervenciones poblacionales con hierro y ácido fólico en las cuales el 40 % o más de la población está anémica.

Del otro lado del espectro se encuentran los problemas relacionados con exceso de hierro en el organismo. Un ejemplo es la enfermedad genética hemocromatosis, la cual resulta de la discapacidad del intestino para controlar la absorción de hierro. Esto produce destrucción de tejido y hasta la muerte si no se detecta o trata a tiempo. También se conocen otras condiciones de sobrecarga de hierro, como la hemosiderosis nutricional, las cuales están relacionadas en parte con la dieta y en parte con la predisposición genética⁵. Los aspectos negativos de la acumulación de hierro en el cuerpo, un poco por encima de los rangos normativos, han sido reconocidos recientemente y enumerados por Schümann y colegas².

Las normas de salud pública para tratar el problema de la anemia endémica fueron aplicadas en un ensayo de campo con el fin de medir la eficacia y seguridad de suplementos de hierro en niños de 6 a 36 meses de edad residentes de la isla Zanzibari de Pemba, en la costa de Tanzania. Es importante resaltar que ésta es un área de transmisión intensiva de malaria *Falciparum*⁶. A lo largo de dicha intervención se hizo necesario suspender tempranamente la administración de los suplementos de hierro, deteniendo la asignación de las dosis recomendadas de 12 mg de hierro y 50 µg de ácido fólico, cuando los datos de monitoreo revelaron un exceso de mortalidad y hospitalización en niños que recibieron los suplementos de hierro, especialmente entre los que no eran anémicos. En respuesta a estos hallazgos y la preocupación de la comunidad internacional de salud pública, Schümann y Christ⁷ comentaron sobre el estado actual de las políticas de las intervenciones con hierro en un ensayo titulado: “*¿Se acabó la “Edad de Hierro” en Pemba?*”.

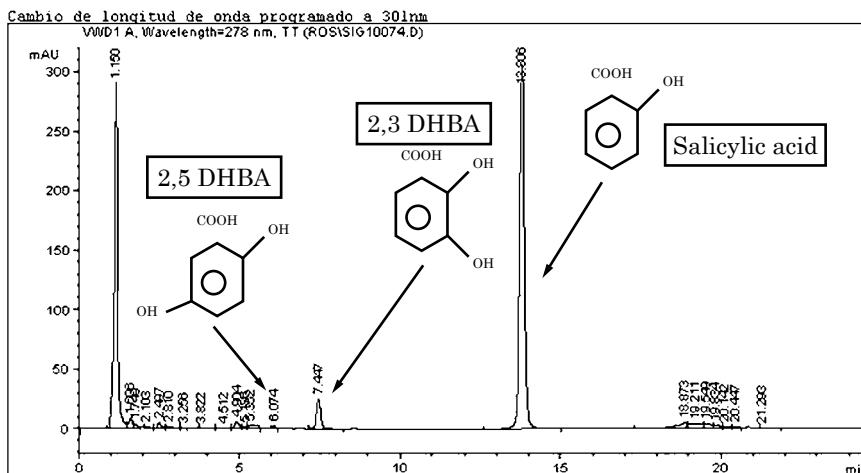
La investigación reciente con hierro en CESSIAM

Un ala de la reciente investigación de CESSIAM aborda los temas alrededor del lado oscuro y del lado luminoso del hierro. Esta narrativa usará tres ejemplos de nuestro trabajo actual, algunos de los cuales ya fueron publicados, para demostrar cómo los elementos de la ciencia básica y aplicada se mezclan para abordar un problema relevante en la salud humana y la nutrición.

Demostrando la pérdida de la capacidad amortiguadora de las heces inducida por el hierro y una forma de restablecerla

Este ha sido el trabajo de la Dra. Mónica Orozco de nuestro grupo, en colaboración con la Technische Universitaet de Munich (Prof. Klaus Schümann) y la Universidad de Manitoba (Prof. James Friel). La pregunta central se relaciona a la provocación de la formación de radicales libres en el flujo fecal por acción de suplementos orales de hierro. Dicha inquietud se derivó del hecho de que en Guatemala dosis orales diarias de 120 mg de hierro son comúnmente administradas a mujeres embarazadas, sin importar su estatus de hierro. La Dra. Orozco

Figura 1. Cromatograma de productos hidroxilados resultantes del ataque de radicales libres al ácido salicílico.



perfeccionó un método para determinar la cantidad de capacidad antioxidante capaz de amortiguar la generación de especies oxigenadas reactivas (EOR), midiendo los productos de oxidación resultantes del ataque de radicales libres al ácido salicílico^{8,9}.

En estudios metabólicos iniciales con hombres saludables, se demostró que la administración durante 6 días consecutivos de dosis de 120 mg de hierro como sulfato ferroso pueden producir un incremento significativo en los EOR formados *in situ* en muestras fecales. Nuestro primer intento de mitigar la pérdida de la capacidad amortiguadora fecal fue la de administrar antioxidantes naturales junto con la dosis de 120 mg de hierro. La preparación escogida provino de un extracto del aceite de la palma africana (*Elaeis*), la cual contiene altas concentraciones de alfa y beta-carotenos y una modesta cantidad de tocotrienoles. Dicha preparación fue administrada en dos dosis y en ambos casos se logró una reducción significativa en la producción de EOR, comparada con el tratamiento de hierro solo. Esto se ha interpretado como la restauración de la capacidad amortiguadora fecal perdida por la acción de los suplementos de hierro, por medio de la suplementación con antioxidantes exógenos.

Tabla 1. Concentración total de productos hidroxilados en heces de sujetos sanos según tratamiento

Tratamiento	Basal	Fe + aceite de palma	Mezcla de antioxidantes en dosis baja	Mezcla de antioxidantes en dosis alta
Productos hidroxilados totales (mg/ml)	0,27 ± 0,02	0,31 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,27 ± 0,04

Cuantificando la elevación de hierro no ligado a transferrina (NTBI) después de la ingesta de hierro y los compuestos de hierro que la mitigan

No se conocen los mecanismos mediadores de los efectos adversos de los tratamientos de hierro en niños no anémicos. Se especula que está involucrada una forma de hierro circulante “libre” (no ligado) denominada “hierro no ligado a transferrina” (NTBI, por sus siglas en inglés)¹⁰. Por esta razón, la Consultoría de Lyon de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una advertencia sobre los suplementos orales o polvos para fortificación casera en cantidades de 12,5 mg de hierro, pero aprobó el consumo de alimentos fortificados con hierro¹¹. La estudiante de postgrado alemana, Sylvia Kroll¹², de la Technische Universitaet Munich, junto con la Lcda. María Eugenia Romero-Abal de CESSIAM demostraron que la ingestión de dosis de sulfato ferroso de 0, 15, 30, 60, 120 y 240 mg provocan un incremento en las concentraciones circulantes de NTBI, las cuales eran proporcionales al incremento en hierro plasmático en hombres voluntarios con niveles de hierro adecuados. En un estudio comparativo de las respuestas de NTBI y hierro circulantes con sulfato ferroso, NaFeEDTA y hierro polimaltosado, guiado por la Lcda. Romero-Abal en el estudio metabólico y la Dra. Orozco en el laboratorio analítico, se demostró que el NaFeEDTA y el hierro polimaltosado (ambos de lenta absorción) se movilizaban más lentamente hacia la sangre.

Logrando un método no invasivo para el monitoreo de anemia en poblaciones del Altiplano

Las recomendaciones actuales de la OMS para las intervenciones de salud pública en áreas de transmisión intensa de malaria se elabo-

raron como una consultoría en Lyon, Francia¹¹. Una recomendación específica surgió: “*La suplementación universal con hierro en niños menores de dos años de edad no es recomendable en áreas endémicas de malaria... El monitoreo previo para la identificación de niños deficientes de hierro es un componente necesario de tales intervenciones.*” El problema de implementar el componente de monitoreo del lineamiento es que los enfoques estándar para detectar deficiencia de hierro o anemia en condiciones de campo –espectrofotometría fluorescente en una gota de sangre capilar¹³ y los ensayos de fotometría en celda de sangre capilar¹⁴– involucran costos, cultura, seguridad y validez. Ambas técnicas requieren la inversión en un aparato portátil, así como en reactivos y consumibles con un costo operativo finito y renovable. Estos métodos requieren la obtención de muestras de sangre capilar, a menudo, gotas de sangre de la punta de los dedos. El muestreo de sangre es problemático en el área rural debido a que es doloroso, también a que en ciertas culturas hay resistencia contra la toma de muestras de sangre y sobre todo, en la actual era del VIH y otros virus transmitidos por sangre, esto representa un riesgo de transmisión a los que manipulan las muestras. Por lo menos para el medidor de hemoglobina (Hb) de sangre capilar Hemocue®, se ha establecido que la sensibilidad es limitada.

Obviamente sería ideal si un método preciso, que no requiera de extracción de sangre, se pudiera movilizar con el fin de cumplir con el mandato de monitoreo de la Consultoría de Lyon¹¹. Rainer Gross y su equipo de investigadores en Indonesia, con el apoyo de la General Electric de Alemania, fueron los primeros en diseñar, explorar y publicar acerca del Fotómetro *Erlanger* (EMPHO)¹⁵. La Microvision Company usó la visualización de la microcirculación de la vascularización sublingual para diseñar un algoritmo que pudiera definir la concentración de hemoglobina en los campos visuales frente al aparato^{16,17}. Un instrumento diseñado para usar en quirófanos para monitorear la oxigenación sistémica y la pérdida de sangre, el Rad-87™ de Rainbow Set technology (Masimo, Irvine, CA, EUA), demostró tener una alta confiabilidad de diagnóstico de anemia en niños hospitalizados en Southampton, Reino Unido¹⁸.

Un prototipo similar del aparato, llamado Haemospect® (MBR Optical Systems, Wuppertal, Alemania), se ha probado junto al Rad-87™ en lugares de estudio del altiplano (hombres) y en la costa sur

Figura 2. Toma de mediciones con Haemospect®.

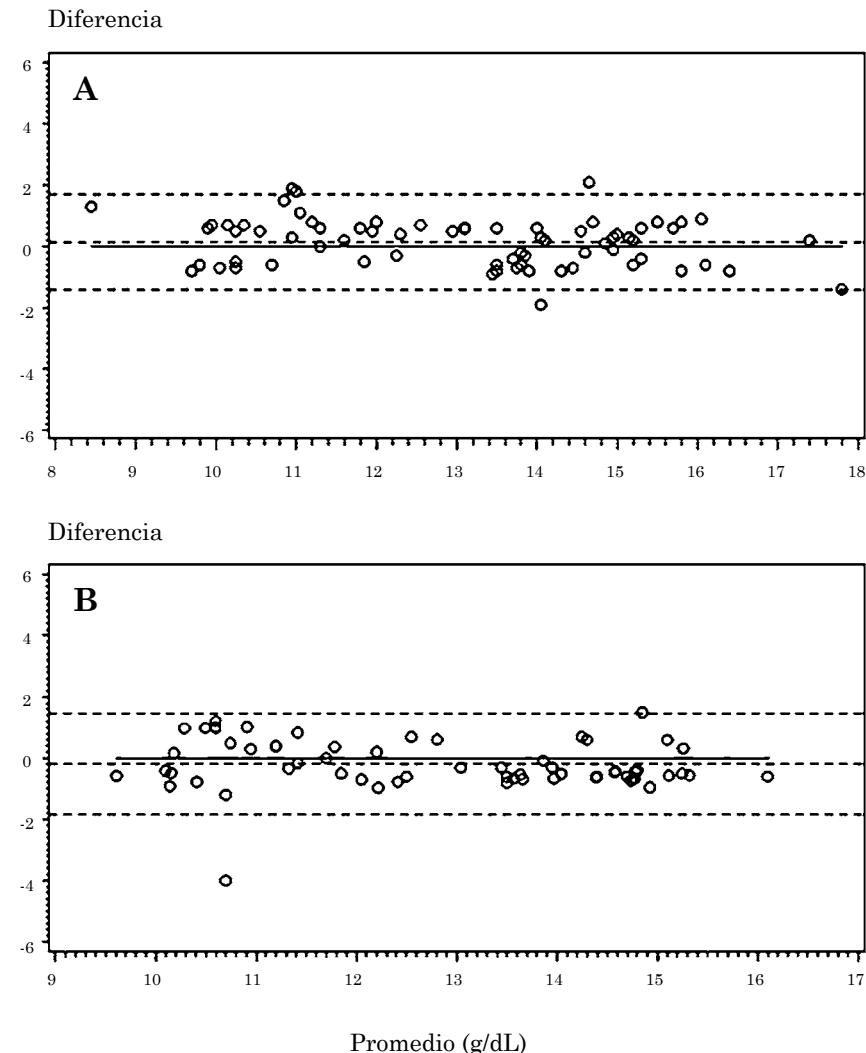


(mujeres embarazadas) de Guatemala, con el fin de obtener el espectro más amplio posible de concentraciones de hemoglobina. La OMS³ define el criterio de punto de corte para el diagnóstico de anemia a nivel del mar de forma diferente, dependiendo de la población de interés:

- Hb <11,0 g/dL para niños de 0 a 5 años y mujeres embarazadas
- Hb <11,5 g/dL para niños de 5 a 12 años de edad
- Hb <12,0 g/dL para niños de 12 - 15 años y mujeres adultas no embarazadas
- Hb <13,0 g/dL para hombres adultos

La sensibilidad y especificidad del Rad-87TM (con el cual se realizan mediciones sobre la base de la uña en el dedo) fue pobre en todos los niveles de puntos de corte. Las mediciones en el antebrazo con el

Figura 3. Panel A. Hb de sangre completa menos Hb lectura con colocación en la mano; Panel B. Hb de sangre completa menos Hb lectura con colocación en la mano y en el antebrazo.



Haemospect® fue pobre para valores de Hb < 11,0 g/dL (sensibilidad=58%; especificidad=96%). No obstante, en los siguientes puntos de corte relevantes, se notaron mejorías considerables: < 11,5 g/dL (sensibilidad=93%; especificidad=93%); < 12,0 % (sensibilidad=100%; especificidad = 92 %); y < 13,0 % (sensibilidad = 97 %; especificidad=97%). La aplicación del sensor del Haemospect®, en la piel de la palma de la mano, tuvo casi el mismo patrón. La regresión de Altman-Bland para el brazo y la mano se muestra en la Figura 3. Para todas las zonas del punto de corte más bajo, estos valores se comparan favorablemente al mejor par de sensibilidad y especificidad de los estudios de sangre completa vs sangre capilar de Morris y colaboradores¹⁹ de 80% y 95% y el de Neufeld y colaboradores²⁰ de 84% y 93%.

El problema residual de las mediciones de hemoglobina no invasivas sería la del costo, ya que no involucraría sangre y se esperaría que la ingeniería resolviera la sensibilidad y especificidad a niveles bajos tan buenos como los de las técnicas basadas en sangre.

El camino hacia adelante

En cada una de estas áreas de observación, hay pasos obvios a seguir. En el caso de la búsqueda de la mitigación de la formación de radicales libres y oxidación en el tracto digestivo, asociado con la ingestión de dosis profilácticas o terapéuticas de hierro oral, necesitamos determinar cuál de los dos antioxidantes –carotenos o tocotrienoles– es más potente. Necesitamos encontrar la dosis práctica de antioxidantes, solos o combinados, adecuados para acompañar las dosis rutinarias de hierro. Con respecto a la mitigación del incremento de hierro libre en la sangre después de la ingestión de dosis de hierro, tenemos la demostración del principio de que los compuestos de hierro de acción lenta producen una respuesta de NTBI menor. Necesitamos encontrar lugares y oportunidades para tratar individuos deficientes en zonas de malaria con formulaciones alternativas de hierro oral. Finalmente, hasta que esté disponible un régimen seguro y efectivo que sea adecuado para la fortificación en masa indiscriminada, el mandato de la OMS sobre el monitoreo de poblaciones en áreas de malaria permanece como el camino más prudente para proteger al segmento de la población sin deficiencia de hierro, lo que implicaría eliminar la

exposición de individuos con estados hematológicos normales. Los instrumentos actuales necesitan mejorías en ingeniería y software para ser precisos en el rango de anemia en mujeres embarazadas y niños pequeños que viven en la costa. Esto es importante porque la malaria es principalmente una enfermedad de altitudes cercanas al nivel del mar. No obstante, en poblaciones del altiplano como las de Guatemala, a través de la región Andina, en Sudáfrica central y en las estribaciones de los Himalayas, en donde la anemia ocurre a concentraciones altas de hemoglobina, la aplicación investigativa del aparato parece ser una oportunidad inmediata.

Resumen

El hierro es un nutriente esencial y uno de los elementos más abundantes en la naturaleza. En el cuerpo humano, el hierro está fuertemente regulado, desde su absorción hasta su distribución a todas las células del cuerpo. La deficiencia de hierro está ampliamente distribuida en todo el mundo. CESSIAM está explorando las consecuencias de la administración inapropiada de hierro oral y las posibilidades prácticas de una entrega segura de este nutriente a aquellos que necesitan terapia o profilaxis. Esto incluye la demostración de la oxidación intraluminal en el flujo fecal, el cual puede ser mitigado con antioxidantes orales y la observación de “hierro libre” como hierro no ligado a transferrina con dosis de 120 mg de hierro en forma de sulfato ferroso; así como su reducción con compuestos de hierro oral que se absorben más lentamente en el intestino. Recientemente hemos examinado la factibilidad de utilizar métodos no invasivos “libres de sangre” para monitorear una población de individuos no anémicos, y así excluirlos de ser objetos de programas de intervención con hierro oral dentro de su comunidad. El hierro es necesario pero también un peligro dentro de la situación nutricional de países como Guatemala. Mis colegas en CESSIAM están dedicando ingenuidad y energía en resolver la paradoja de la espada de dos filos del hierro.

He dicho.

Agradecimientos

A: Dr. Klaus Schümann, M.D., de Technische Universitaet Munich, Freising, Alemania; Dra. Mónica N. Orozco, PhD; Caitlin Crowley, MPH y María Eugenia Romero-Abal, BSc del Centro de Estudios en Sensoriopatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas (CESSIAM), de la Ciudad de Guatemala.

Referencias

1. Beard J. Iron. En: Bowman BA, Russell RM (editores). Present Knowledge in Nutrition, IX Edición. 2006, pp.422-9.
2. Schümann K, Ettle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol.* 2007; 21: 147-68.
3. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Geneva: WHO. 2008.
4. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington DC: ILSI Press, 1998: 1-39.
5. Gordeuk VR. Hereditary and nutritional iron overload. *Baillieres Clin Haematol.* 1992; 5: 169-86.
6. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 133-43.
7. Schumann K, Christ K. Did the “Iron Age” end in Pemba? *Sight and Life.* 2007: 6-13.
8. Owen RW, Spiegelhalder B, Bartsch H. Generation of oxygen reactive species by faecal matrix. *Gut.* 2000, 46: 225-32.
9. Orozco MN, Solomons NW, Schümann K, Friel JK, Mendizábal de Montenegro AL. Antioxidant-rich oral supplements attenuate the effects of oral iron on in situ oxidation susceptibility of human feces. *J Nutr.* 2010; 1105-10.
10. Prentiss A, Ghattas H, Doherty C, Cox SE. Iron metabolism and malaria. *Food Nutr Bull.* 2007; 28(Suppl): S524-49.

11. de Benoist B, Fontaine O, Lynch S, Allen LH, editors. Report of the World Health Organization Technical Consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria-endemic areas, Lyon, France, 12-14, June 2006. *Food Nutr Bull.* 2007; 28(Suppl): S489-628.
12. Kroll S. Oral iron supplementation in healthy male Guatemalan volunteers at increasing single doses and its impact on the concentration of non-transferrin-bound iron, prohepcidin and selected markers of inflammation and oxidative stress. Masters Thesis Technische Universitaet Muenchen, 2006.
13. Labbe RF, Rettmer RL. Zinc protoporphyrin: a product of iron-deficient erythropoiesis. *Semin Hematol.* 1989; 26: 40-6.
14. Gómez-Simón A, Navarro-Núñez L, Pérez-Ceballos E, Lozano ML, Candela MJ, Cascales A, et al. Evaluation of four rapid methods for hemoglobin screening of whole blood donors in mobile collection settings. *Transfus Apher Sci.* 2007; 36: 235-42.
15. Gross R, Glitzwitzki M, Gross P, Frank K. Anaemia and haemoglobin status: A new concept and new method of assessment. *Food Nutr Bull.* 1996; 27: 36.
16. Nadeau RG, Groner W. The role of a new noninvasive imaging technology in the diagnosis of anemia. *J Nutr.* 2001; 131: 1610S-4S.
17. Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999; 5: 1209-12.
18. Rabe H, Stupp N, Ozgun M, Harms E, Jungmann H. Measurement of transcutaneous hemoglobin concentration by noninvasive white-light spectroscopy in infants. *Pediatrics.* 2005; 116: 841-3.
19. Morris SS, Ruel MT, Cohen RJ, Dewey KG, de la Briere B, Hassan MN. Precision, accuracy, and reliability of hemoglobin assessment with use of capillary blood. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:1243-8.
20. Neufeld L, Garcia-Guerra A, Sanchez-Francia D, Newton-Sanchez O, Ramirez-Villalobos MD, Rivera-Dommarco J. Hemoglobin measured by Hemocue and a reference method in venous and capillary blood: a validation study. *Salud Publica Mex.* 2002; 44: 219-27.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académico Numerario de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación del
Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons**

**a cargo del Académico Fundador y Presidente de la Academia
Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem**

*En la Sesión Anual de la Academia celebrada
en Madrid a 9 de junio de 2010*

El Dr. Noel Solomons es un héroe de la nutrición. Representa camino de sus setenta años una verdadera leyenda viva de la nutrición más jovial, y por ello supone un verdadero honor pronunciar estas palabras en respuesta a su brillante discurso de ingreso “*El hierro: una espada nutricional de dos filos. Hacia su mejor seguridad en todos los aspectos*”.

Yo conocí al Académico Solomons hace casi treinta años en un Congreso Internacional de Nutrición en Estados Unidos, donde la gente se agolpaba para escucharle; luego en 1996 presencie la entrega del Premio Kellogg's, uno de los más prestigiosos de la nutrición a nivel mundial, y desde entonces lo he frecuentado bastante con motivo de diversos congresos y por la organización de los Congresos Mundiales de Nutrición y Salud Pública (Barcelona, 2006; Oporto, 2010 y Las Palmas de Gran Canaria, 2014).

El Dr. Solomons nació en Boston y se doctoró en medicina por la Universidad de Harvard en 1970, tiene las especialidades de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, y Gastroenterología y Nutrición Clínica por las Universidades de Pensilvania (1970-1973) y Chicago (1973-1975) respectivamente. Pocas personas pueden mostrar una formación tan sólida como el amigo Noel.

Ha trabajado como profesor asistente en la reconocida escuela de medicina Pritzker de Chicago, como profesor asociado en el Massachusetts Institute of Technology (MIT) de Boston, como investigador en el

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) durante más de diez años, y desde el año 1985 en el que fundó el Centro de Estudios de Sensoriopatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas (CESSIAM), y hasta la fecha es investigador y dirige dicho centro de referencia internacional en Guatemala. Es profesor visitante de distintas universidades Latinoamericanas y de Indonesia, y ha estado vinculado a IUNS y a distintos órganos y consejos editoriales.

Ha recibido el Premio Kellogg's en Nutrición Internacional (1996), el Premio de la Fundación Internacional de Nutrición de la IUNS (1997), el Premio a la trayectoria internacional en el Campo de la Nutrición Comunitaria otorgado por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) en 2006, y la medalla de Ciencia y Tecnología de CONCYT de Guatemala, en 2010.

Es un investigador excepcional con más de 625 publicaciones, incluyendo casi 450 artículos indizados con un Índice H acumulado de 40. Entre sus áreas de trabajo yo destacaría el estudio de biodisponibilidad de los elementos traza, y en especial el zinc, el cobre, y el hierro, si bien ha trabajado en numerosas áreas de la nutrición y la salud pública muy aplicadas al contexto socio geográfico de Guatemala y otras partes de Centroamérica. Es por tanto un científico de primera línea, del que me gustaría resaltar cinco grandes publicaciones que posiblemente dan pie a la conferencia de ingreso que nos ha pronunciado. La primera junto a los profesores Rosenberg y Sandstead sobre el estado nutricional en zinc en la enfermedad celíaca del año 1976 siendo profesor en Pritzter¹. La segunda es una excelente revisión sobre la evaluación del estado nutricional en zinc y cobre en humanos, del año 1979, publicada en la revista americana de nutrición clínica, como docente del MIT²; la tercera en la que analizaba la interacción del hierro en la absorción del zinc en fórmulas infantiles, como profesor del MIT y ya investigador del INCAP³, la cuarta quizás escogería una junto a Benjamín Caballero y otros autores sobre los mecanismos homeostáticos en la utilización del hierro exógeno en niños recuperados de una malnutrición severa, en función de los niveles de ferritina⁴, y la quinta una actualizada revisión sobre los riesgos y beneficios de los suplementos de hierro junto a los Dres. Shümann, Ettle, Szegner y Elsenhans⁵. Claro podría haber citado muchísimas más, pero creo que estas investigaciones le llevan al desarrollo de su discurso de ingreso, fruto del trabajo de toda una vida.

En su discurso de ingreso, que dedica al Dr. Rainer Gross, el Académico Solomons hace un exhaustivo análisis acerca de los aspectos esenciales del hierro en la salud humana y sobre su contribución oxidativa en múltiples reacciones orgánicas. Haciendo una descripción ordenada de los distintos proyectos realizados en el CESSIAM por algunos de sus numerosos colaboradores, como la Dra. Orozco, o la Lcda. Romero-Abal, y el propio Rainer Gross. En su empeño por idoneizar la administración oral de hierro tanto en el tratamiento como en la prevención de la anemia y sus consecuencias, seguirá dedicando sus esfuerzos al frente del CESSIAM este investigador valiente y generoso, entregado a las causas justas, la lucha contra la desnutrición infantil en las poblaciones más desfavorecidas. ¿Por qué dejo de lado un futuro glorioso y de éxito económico y social en Boston para dedicar su vida a los problemas nutricionales de las poblaciones vulnerables? Supongo que por su vocación de servicio, su austeridad y su compromiso. Pero fundamentalmente porque además de un científico excepcional es una persona extraordinaria. Gracias Noel por ingresar en nuestra Academia y ayudar a hacerla fuerte compartiendo nuestros fines y nuestro futuro. Que Dios te dé mucha salud y fuerza en tus joviales empeños.

He dicho.

Referencias

1. Solomons NW, Rosenberg IH, Sandstead HH. Zinc nutrition in celiac sprue. Am J Clin Nutr. 1976; 29: 371-5.
2. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. Am J Clin Nutr. 1979; 32: 856-71.
3. Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. Am J Clin Nutr. 1981; 34: 475-82.
4. Caballero B, Solomons NW, Batres R, Torún B. Homeostatic mechanisms in the utilization of exogenous iron in children recovering from severe malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985; 4: 97-102.
5. Shümann K, Ettle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revised. J Trace Elem Med Biol. 2007; 21: 147-68.



El recién investido Académico Numerario Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons (derecha)
junto a su Padrino en el Acto el Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem
Presidente de la Academia.

Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación,
Madrid 9 de junio de 2010.



La Nutrigenómica: el camino hacia la prevención personalizada

**Discurso pronunciado por el
Excmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz**

*En el acto solemne de recepción
como Académico Numerario
en Madrid a 9 de junio de 2010*

y

**Contestación del
Excmo. Sr. D. Gregorio Varela Moreiras
*Académico Fundador***

*Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Ilmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores:*

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a los Sres. Académicos por haberme propuesto y aceptado como miembro de esta joven pero ya prestigiosa e influyente institución académica. Soy consciente de que el mérito que me otorgáis no está en mí ni en mis acciones, sino en la generosidad de los Miembros de la Academia que me aceptáis como uno de los vuestros al reconocer con vuestra visión el papel tan importante que tantas otras ramas del conocimiento como la ingeniería, las matemáticas y genética, han tenido y tendrán en el avance de las Ciencias de la Salud y más específicamente en la Nutrición. Sin embargo, incluso si mis méritos han contribuido en alguna manera a esta situación, estos se deben considerar como la consecuencia de la ayuda y las interacciones que he tenido la fortuna de recibir a lo largo de mi carrera universitaria así como de mi vida profesional. A esta sazón, es esencial para mí el reconocer la labor de mi maestro y guía, nuestro querido y añorado Francisco Grande Covián (“Don Paco”). El fue mi mentor y piedra fundacional de mi interés por la investigación biomédica y su conocimiento y proceder me han guiado en mi vida científica y personal. Sería interminable hacer referencia al resto de queridos colegas, y al mismo tiempo amigos, que me han ayudado en mis logros profesionales desde tantas universidades y organismos de investigación, tanto nacionales como internacionales. Con todos ellos estoy en deuda. Por todo ello, soy consciente de que mi aportación personal ha contribuido en muy escasa medida a la distinción con que me ha honrado la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

El discurso de ingreso que voy a tener el honor de presentaros, versa sobre el papel de la Genética en la Medicina Personalizada y más específicamente en la Nutrición Personalizada. La Personalización de la Medicina esta en boga, aunque no sea un concepto revolucionariamente nuevo, y aquellos que tienen el privilegio de sanar al enfermo la han venido practicando de una manera u otra desde tiempos inmemoriales. La novedad del término en el momento actual reside en la tecnología que se está desarrollando, sobre todo en el campo

de la genética, para que esta personalización se haga con la mayor precisión y rigor posible. Este es el tema que ha ocupado mi vida investigadora en las últimas tres décadas.

Medicina Personalizada

De una manera breve podemos definir la medicina personalizada, de la cual la nutrición forma parte muy importante, como: la forma de la medicina que usa la información de los genes y ambiente de una persona para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad, o desde otra perspectiva: es el uso de toda esa tecnología e información para preservar la salud y mantener la vitalidad a lo largo de cada una de las etapas de nuestra existencia.

El concepto es muy atractivo desde perspectivas múltiples. Para el científico, es un reto complejo; para el profesional de la salud, significa mayor éxito en la prevención, diagnosis y terapia de enfermedades; para el sector privado la posibilidad de posicionarse en el mercado con productos exclusivos y conseguir así una ventaja competitiva; para el ciudadano, la esperanza de una vida saludable; y para los organismos públicos, la posibilidad de controlar la escalada insostenible de los gastos del sistema sanitario; agravados por una demografía cambiante, en la que en las próximas décadas los jubilados superarán cuantitativamente a la población laboral activa.

La semilla de esta medicina socializada y personalizada se planta en los fundamentos de la medicina del siglo xx y quedan magníficamente plasmados por el gran pensador e historiador de la medicina, Pedro Laín Entralgo (15 febrero 1908 - 5 junio 2001), que los definió como: la colectivización/socialización; la prevención; la tecnicificación y la personalización.

Esta colectivización permite empezar a pensar en la prevención que en el siglo xx se enfrenta con dos retos muy diferentes, al confluir dos tipos muy diferentes de enfermedades. Así, en la primera parte del siglo nos encontramos todavía, como había ocurrido por miles de años, con los azotes de las enfermedades infecciosas, entre las que hemos de destacar la llamada gripe española, a pesar de tener su origen en Kansas (Estados Unidos). Esta epidemia se cobró la vida de 50 millones de personas entre 1918 y 1919. Como inciso es importante destacar, que

los desarrollos tecnológicos que se han desarrollado alrededor de la genética no solamente nos permitirán viajar al futuro de nuestra salud o enfermedad individual, sino que además hoy ya podemos “viajar al pasado” e identificar de una manera específica los organismos que causaron esas plagas que asolaron el mundo hace decenas, cientos o incluso miles de años. Continuando con la evolución de las enfermedades en nuestra historia reciente, durante el resto del siglo, los estragos de las enfermedades infecciosas fueron disminuyendo en los países industrializados gracias a las contribuciones del siglo XIX [Edward A. Jenner (1749-1823); Louis Pasteur (1822-1895)], que junto con nuevas disciplinas como la inmunología hicieron posible el desarrollo de vacunas y por tanto la prevención parcial e incluso la erradicación de algunas de estas enfermedades. A esto también contribuyó el desarrollo de la higiene y salud pública y la introducción de medidas higiénicas sanitarias. En el área específica de la nutrición, también aparecen las dos caras de la moneda, representadas por el abordaje simultáneo de las deficiencias y de los excesos (ej., calóricos) nutricionales.

Estos avances han dado lugar a innegables beneficios como el aumento de la esperanza de vida al nacer, especialmente en España¹, donde, en el conjunto de la población, hemos pasado de 35 años en 1900 a 73 en 1975; 79 en 1998 en el conjunto de la población y a más de 81 años en el presente. Principalmente debido a una caída espectacular de la mortalidad durante la etapa infantil. Como resultado, los españoles vivimos por término medio 6 años más que la media de la Unión Europea. También es cierto, como podemos apreciar en nuestras calles, que la “vejez” es femenina y no solo gramaticalmente sino en la práctica, ya que las mujeres sobreviven a los hombres en unos 6,5 años. Hasta aquí queda demostrado que, efectivamente, vivimos más, y que España, para bien o para mal, como hemos indicado anteriormente al hablar del costo social, esta “envejeciendo.” Esto es el resultado de la combinación de dos fenómenos, por un lado el aumento de la esperanza de vida y por otro el descenso de la natalidad. La pregunta es si además de vivir más, vivimos mejor, y aquí hemos de reconocer que los años de vida añadidos no son todos ellos años saludables. En realidad, el número de años que pasan las mujeres españolas sin una enfermedad crónica es tan solo de 38 años, mientras que en los hombres es de 41. Por lo tanto nuestro reto para el futuro es mantener esa longevidad que nos caracteriza, pero disminuyendo el número de años que pasamos afectados por una enfer-

medad u otra. La solución no está probablemente en “la pastilla” cuando ya estamos enfermos, sino en la prevención cuando todavía estamos sanos, principalmente a través de unos buenos hábitos alimentarios.

La otra característica del siglo xx fue la tecnificación, que aparece lentamente al principio y de manera acelerada en su segunda mitad. Las nuevas tecnologías médicas son el resultado, en su mayoría, de los avances de la física y la química y de la incorporación de los ordenadores a la vida cotidiana. Ejemplos de esto son los aparatos de rayos X, la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones (PET), y los sistemas de análisis clínicos, por nombrar algunos de ellos.

Este conjunto de factores tecnológicos, sociológicos y un mayor énfasis en la prevención nos lleva a la medicina del siglo XXI y a esa *Personalización* que constituye el núcleo de este discurso.

Como ya se ha comentado, el concepto de la personalización no es algo novedoso, ya que las medicinas tradicionales de la antigüedad, por ejemplo la China, se basaban en la personalización de los tratamientos bien sean físicos (acupuntura) como químicos (plantas). Sin embargo aunque las primeras referencias se remontan a 1945² y 1975³, su práctica como parte de la medicina moderna aparece a principios del siglo XX, curiosamente asociada con las enfermedades mentales. Fue de la mano de Sigmund Freud (6 mayo 1856 - 23 septiembre 1939) y de Carl Jung (26 julio 1875 - 6 junio 1961) que se manifiesta el hecho de que las enfermedades mentales no afectan a las poblaciones. Que cada individuo sufre su enfermedad de una manera diferente, es decir una personalización de la enfermedad que lleva a una personalización de la terapia. Es decir que el concepto de la personalización se amplia para incluir no solo la singularidad del enfermar sino también del responder al tratamiento, y cuando hablamos de personalización, no hay nada más personal que nuestro genoma. Así que en el genoma se reúnen la tecnificación y la personalización y a esto vamos a dedicar los próximos minutos.

La Avalanche Genómica

El 1 de junio de 2007 se publicó en *Nature News* que se había presentado, almacenada en dos DVD, la primera secuencia completa diploide

de una persona. Esta secuencia, se había conseguido por un coste inferior a un millón de dólares, precio de saldo comparado con los 3.000 millones de dólares que costó y los 15 años que se tardó en la obtención de la primera secuencia consenso del Proyecto del Genoma Humano, pero muy por encima de los 4.000 dólares actuales o de los 1.000 a los que se ofertará la secuencia individual al final del 2014. Volviendo al 2007, dicha secuencia tenía el valor simbólico añadido de pertenecer a James D. Watson⁴. Watson nacido en Chicago en 1928, compartió en 1962 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina con Francis Crick (8 junio 1916 - 28 julio 2004), por su descubrimiento de la doble estructura helicoidal del ADN que fue publicada el 25 de abril de 1953 en la revista Nature⁵. Sus hallazgos se basaron en los trabajos previos del bioquímico Erwin Chargaff (11 agosto 1905 - 20 junio 2002) y de Rosalind Franklin, (25 julio 1920 - 16 abril 1958) en colaboración con Maurice Wilkins (15 diciembre 1916 - 5 octubre 2004).

Con los descubrimientos de estos investigadores comenzó una época dorada en la biología molecular. Se descifró el código genético y se desarrollaron nuevas tecnologías que permitían avanzar en el conocimiento. Sin embargo, no olvidemos que estos gigantes de la ciencia alcanzaron esas cumbres gracias a esa pirámide humana de generaciones de investigadores que fueron construyendo el soporte para el conocimiento actual. Nos podemos pues remontar hasta el 1865, cuando el Agustino Gregor Johann Mendel (20 julio 1822 - 6 enero 1884) publica su obra “Experimentos en hibridizaciones de plantas”, cuyo significado no fue apreciado hasta 1900 cuando los investigadores, Hugo de Vries (16 febrero 1848 - 21 mayo 1935) y Carl Correns (10 septiembre 1864 - 14 febrero 1933), llevaron a cabo una serie de experimentos a los que no encontraron explicación hasta que redescubrieron las leyes de Mendel.

No podemos dejar de mencionar al menos la inspiración que Charles Darwin (12 febrero 1809 - 19 abril 1882) pudo provocar con su “Origen de las Especies”, aunque pocos recuerdan a Pierre Louis Moreau de Maupertuis (17 julio 1698 - 27 julio 1759) que en su obra “Venus physique” (La Haya, 1745) se adelanta en un siglo al concepto de la evolución de las especies popularizado por Darwin.

Volviendo a las últimas décadas del siglo xx, y a pesar de los avances mencionados, se seguía desconociendo la localización de los genes en los cromosomas humanos, la secuencia de la ingente mayoría de

ellos y la posible asociación de las alteraciones en la secuencia con los distintos estados de salud-enfermedad. Ante esta limitación de conocimientos, Robert Sinsheimer, rector de la University of California, en Santa Cruz, Estados Unidos, organizó en 1985 el primer congreso para discutir los aspectos técnicos de la secuenciación del genoma, idea que fue madurando en los años posteriores, en los que surgieron distintas iniciativas. Fue cinco años más tarde, el 1 de octubre de 1990 cuando se inicia oficialmente el Proyecto Genoma Humano como proyecto público de investigación internacional al que se suman otros países. Aunque inicialmente se fijó el año 2005 como fecha de finalización del Proyecto Genoma Humano, gracias al espectacular desarrollo de la biotecnología y de la bioinformática, así como de la competencia privada, la finalización oficial del Proyecto pudo llevarse a cabo mucho antes. Aunque la presentación oficial de la finalización del Proyecto Genoma Humano se realizó en abril de 2003⁶, coincidiendo con el 50 aniversario de la publicación de la estructura de la doble hélice de ADN por Watson y Crick, y su publicación final en octubre del 2004⁷, ya en febrero de 2001 se realizaron las primeras publicaciones de los borradores del genoma humano. A la iniciativa del consorcio público internacional, se sumó la competencia privada en la secuenciación del genoma a través de la empresa denominada Celera Genomics, dirigida por Craig Venter, quien unos años antes había liderado el proyecto público. Durante la misma semana de febrero de 2001 se publicaron los dos borradores del genoma humano en dos de las revistas científicas internacionales más prestigiosas. En *Nature*⁸, se publicó la versión preliminar del genoma humano a la que había llegado el denominado consorcio público internacional; y en *Science*, se publicó la versión de Craig Venter⁹.

En el Proyecto Genoma Humano hemos de resaltar no solamente el objetivo final sino cómo se llegó al mismo. Este proyecto marca la pauta de la investigación biomédica del presente y del futuro al tratarse de un esfuerzo internacional de investigación coordinado y encauzado a un solo objetivo que era el secuenciar y construir un mapa de todos los genes de nuestro genoma. Otra revolución iniciada por este proyecto fue la diseminación libre de toda la información generada para beneficio de la comunidad científica y médica al objeto de asegurar el uso más rápido de los resultados de la investigación en beneficio de la humanidad. La tecnología y la investigación biomédica serán los principales beneficiarios del Proyecto.

Fue Francis Collins, el director del componente público del esfuerzo quien declaró que se podía equiparar el genoma a un libro con muchos usos: “*es un libro de historia, una narración del viaje de nuestra especie a través del tiempo, es un catálogo de partes, con los planos para construir cada célula humana; y es un libro de texto que transformará la medicina, dando a sus profesionales nuevas técnicas para tratar, prevenir y curar enfermedades.*”

Cuál sería nuestra sorpresa cuando al empezar a interpretar el libro nos encontramos con que el número de genes en los humanos era “tan solo” entre 20.000 y 30.000. Muchos menos de los que se anticipaban para poder explicar la complejidad y la “superioridad” del homo sapiens sobre otras especies. Tampoco destaca por su longitud, ya que es 50 veces más corto que el de una humilde flor de las montañas del Japón conocida como *Paris Japonica*.

Aparte de la secuencia “consenso” inicial, la primera secuencia completa de un genoma diploide individual fue publicada en septiembre de 2007 y el individuo en cuestión fue Craig Venter¹⁰. Recordemos que la secuencia de Watson, que se hizo pública en junio de 2007, no fue publicada en las revistas científicas. Siete años más tarde, secuenciar genomas ya no es noticia y se ha convertido en rutina científica (ej., El Proyecto de los 1.000 Genomas) y en un futuro no muy lejano se podría convertir en rutina clínica. Curiosamente, de los miles de millones de pares de bases existentes en las secuencias de los genomas de Watson y Venter, ambos han hecho comentarios de su secuencia centrados en el gen de la APOE, reflejando de esta manera anecdótica la relevancia de esta proteína y su variación genética. El gen de la APOE está localizado en el cromosoma 19 y codifica una proteína con diversas funciones que ha sido implicada en el metabolismo lipídico, determinando fundamentalmente las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Este gen presenta variaciones comunes en su secuencia que dan lugar a cambios de aminoácido en la proteína en posiciones 112 y 158. En función de estos cambios, se distinguen tres alelos o formas en la población, denominados: E2, E3 y E4. La frecuencia de dichos alelos varía según el origen geográfico de la población. En general, para población caucásica se ha estimado en: E2 7 %, E3 78 % y E4 15 %. Los portadores del alelo E2 presentan menores concentraciones plasmáticas de c-LDL que los homocigotos E3/E3; mientras que los portadores del alelo E4, pre-

sentan concentraciones de c-LDL más elevadas que los anteriores. Además, el alelo E4 se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad de Alzheimer. En relación con este polimorfismo, el comentario de Watson al hacerse pública su secuencia fue que se omitiera la información referente a este genotipo concreto, puesto que no quería conocer si se encontraba en una situación de mayor riesgo genético de enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, Venter, no ha tenido inconveniente en hacer pública dicha información, comentando en varios foros que es un portador del alelo E4, y asume ese mayor riesgo genético. Queda todavía por conocer cuáles son los factores ambientales que pueden modular el mayor o menor riesgo genético conferido por el genotipo de la APOE. En el ámbito de la genómica nutricional hay que destacar que el genotipo de la APOE fue uno de los primeros en los que se centraron los investigadores en el estudio de las denominadas interacciones gen-dieta. A pesar de varias décadas de estudio, todavía no se conoce bien la modulación dietética de los fenotipos determinados por este gen, sirviéndonos de reflexión acerca del incipiente nivel de conocimientos en esta nueva disciplina y la necesidad de seguir profundizando en la misma antes de pretender aplicaciones inmediatas en salud pública y en recomendaciones nutricionales. Precisamente es el tema en que vamos a ahondar a continuación.

La nutrición

La nutrición ha sido probablemente la actividad más primordial de todos los seres vivos al ser totalmente imprescindible para su supervivencia. Por lo que se refiere al ser humano, la nutrición ha evolucionado más allá de la mera supervivencia y hemos llegado a la percepción de que mediante el consumo de ciertos alimentos seremos capaces de prevenir todo tipo de enfermedades, mantener una salud ideal y aumentar nuestra longevidad. Además capitalizando en su componente hedónico y social que contribuye en gran medida a sus beneficios si no siempre a los somáticos ciertamente a los psíquicos.

En realidad, este concepto de asignar a los alimentos, o al menos a algunos de ellos, propiedades quasi medicinales, no es nuevo, ya que la relación entre la alimentación y la salud ha sido observada y proclamada desde la antigüedad como se refleja en la conocida frase “*Que tu*

medicina sea tu alimento, que tu alimento sea tu medicina" acuñada por Hipócrates. El significado de este aforismo, probablemente olvidado o ignorado por siglos, emerge de nuevo al principio del siglo xx cuando la nutrición se consolida como ciencia y cuando las sociedades médicas comienzan a emitir recomendaciones dietéticas enfocadas en la prevención de las enfermedades comunes en la población.

No hemos de olvidar tampoco el papel que la alimentación parece haber jugado en la evolución del ser humano. Una hipótesis evolutiva apunta a la posibilidad de que el desarrollo de nuestra capacidad cerebral, hasta convertirnos en homo sapiens sapiens, "cabalgó a lomos de la nutrición." Nuestros antepasados comenzaron a diferenciarse de otros primates no humanos en el aspecto nutricional, con un consumo de alimentos más ricos energéticamente y con un mayor contenido de ácidos grasos de cadena larga de la familia de los omega-3. Probablemente esto ocurrió en un principio gracias al acceso fácil a estos nutrientes en las orillas de ríos y lagos. Sin embargo esto no era exclusivo a nuestros antepasados ya que otras especies compartían el mismo nicho ecológico y nutrientes. Lo que sí que fue exclusivo a los humanos fue la utilización controlada del fuego para la preparación de los alimentos, esto supuso una "revolución" en la evolución ya que permitió a nuestros antepasados un mayor y más fácil acceso a las calorías y nutrientes de los alimentos, e incluso el uso como alimentos de productos que sin el cocinado hubieran sido letales. Como resultado del uso del fuego, el cerebro humano pudo crecer de una manera más acelerada y fuimos intercambiando volumen de aparato digestivo (que no era tan necesario gracias al cocinado) por volumen cerebral que nos hacía cada vez más inteligentes y capaces de llevar a cabo procesos mentales más complejos.

De una manera anecdótica, hemos de recordar que las primeras recomendaciones de las que hay constancia escrita se remontan a los albores del ser humano. Nos tendríamos que remontar al libro del Génesis donde, como todos sabemos, se especifica claramente que nuestros antepasados, Adán y Eva, podían comer de todos los frutos del jardín del Edén, con una contundente excepción: "*no comeréis la fruta del árbol del bien y del mal.*" Este mandato contrasta con las recomendaciones actuales de consumir más frutas y verduras y no sabemos si el fruto prohibido se trataba de la manzana, como la tradición popular hace pensar o de otro fruto, pero lo que está claro es que el hacer caso omiso

de la recomendación tuvo consecuencias devastadoras para la salud y la longevidad tanto de los infractores como de sus descendientes.

Hubieron de pasar unos miles de años entre el “génesis” de las recomendaciones nutricionales y la racionalización de la nutrición como ciencia que comenzó hacia la segunda mitad del siglo XVIII, cuando el químico francés Lavoisier estableció las bases científicas de la nutrición moderna con sus estudios sobre el metabolismo energético. Lamentablemente su investigación fue obstaculizada seriamente, aunque no interrumpida, a raíz de su arresto y aprisionamiento durante el reinado del terror que caracterizó la Revolución Francesa entre septiembre de 1793 y la primavera de 1794. Su fervor científico se refleja de manera única en el día de su juicio cuando rogó que se pospusiera su ejecución para permitirle llevar a cabo otro experimento. A lo cual el juez respondió que la República no necesitaba “sabios” y Lavoisier fue guillotinado esa misma tarde dejando a la nutrición huérfana de uno de sus más grandes próceres.

Desde entonces, los progresos en esta ciencia se han sucedido de manera paulatina y de acuerdo con las necesidades más apremiantes del momento histórico. Así pues, la primera mitad del siglo XX se focalizó en el estudio de las enfermedades carenciales y dio como fruto el descubrimiento de las vitaminas y de otros componentes esenciales de nuestra dieta. Por otra parte, en la segunda mitad del siglo XX, con la ya mencionada emergencia de las enfermedades crónicas (cardiovasculares, cáncer, obesidad, etc.), llegó un auge de las investigaciones nutricionales dedicadas a establecer el papel de la nutrición en la aparición y la prevención de estas enfermedades.

Sin embargo tras décadas de enconada y abundante investigación todavía no hay acuerdo entre los científicos y profesionales de la nutrición acerca de qué alimentos y en qué medida deben incluir en la dieta “ideal” para mantener una salud óptima y así prevenir la enfermedad en la población. La razón radica en el hecho de que mientras el consumir los alimentos en nuestra sociedad es tremadamente fácil, el estudio de estos alimentos y de sus efectos en nuestro organismo es tremadamente complicado. De hecho, la nutrición es una disciplina científica tremadamente compleja y en la que todavía no se dispone de los instrumentos ni herramientas metodológicas suficientes para estudiar con precisión ni el aporte ni la interrelación de todos los componentes de la dieta.

Además, a esta dificultad en la medida de la dieta, se suma otra complejidad que es la de definir los efectos de los alimentos en el organismo. Esto sería sencillo si para cada acción hubiera una reacción, es decir si todos respondiéramos igual al consumo de alimentos, pero la realidad es mucho más compleja y existe una enorme diversidad en la respuesta interindividual a los mismos alimentos en función de las características específicas de cada persona e incluso cuando se toman estos alimentos. Múltiples estudios han observado la distinta respuesta interindividual a la dieta determinando diversos fenotipos (obesidad, aumento de colesterol plasmático, concentraciones de vitaminas o minerales en plasma, etc.), y han clasificado a los individuos en normo-respondedores, hipo-respondedores o hiper-respondedores en función de si su respuesta fenotípica a la dieta era la esperada, menor a la esperada o superior a la esperada, respectivamente. Sin embargo, a pesar del conocimiento de esta distinta respuesta, los mecanismos responsables se desconocen pero todo apunta a que existe un fuerte componente genético. De ahí, que el conocimiento del genoma humano es clave para ayudar a descifrar los mecanismos moleculares que determinan la respuesta interindividual y generar así una serie de biomarcadores de respuesta que permitan conocer con antelación a la intervención dietética, el éxito de la misma. Así, tras la publicación de la finalización del Proyecto Genoma Humano se afirma que en el siglo XXI la nutrición entra en la nueva era de la Genómica Nutricional. La integración en la nutrición clásica de los conocimientos derivados de la secuenciación del Genoma Humano, y de toda la tecnología paralela, ha dado lugar al auge de una nueva disciplina, la Genómica Nutricional o Nutrición Molecular, que promete un mejor tratamiento y prevención de las enfermedades a través de dietas más individualizadas, es decir el uso de la Personalización.

Recordemos de nuevo las palabras de Francis Collins, equiparando el genoma a un libro. En la lectura del “libro gigantesco” del Genoma Humano, somos como estudiantes aprendiendo un idioma complejo y arcano. Podemos interpretar algunas de las palabras pero todavía tenemos dificultades poniendo sentido a las frases ya que desconocemos gran parte del vocabulario y de la gramática. Es precisamente en esa sutileza del lenguaje del genoma humano, un cambio de una letra por otra, un cambio en la puntuación o un acento mal colocado, como ocurre en lo que conocemos como epigenética, en lo que se basa que

nuestros ojos o nuestro cabello tenga un color u otro, o que padeczamos una enfermedad o no. Cada uno de nosotros nacemos con nuestro propio “libro genómico” que es diferente a los demás seres humanos. Varios millones de esos “cambios gramaticales” que técnicamente llamamos mutaciones o polimorfismos genéticos o marcas epigenéticas, nos diferencian de nuestros amigos, de nuestros vecinos, de nuestros compañeros de trabajo. Como ya hemos indicado, esos cambios se manifiestan en nuestra apariencia física, en la propensidad a enfermedades, pero también en la manera que respondemos al ambiente que nos rodea. Para algunas de las enfermedades comunes será cuantitativamente más importante la influencia genética, mientras que para otras lo será la ambiental, pero en cualquier caso, la expresión final de la enfermedad (o el mantenimiento de la salud) depende de ese diálogo entre nuestros genes y nuestro ambiente. De esta forma, la información aportada por un análisis genético, tan sólo nos indicaría una situación provisional y potencial de riesgo que, afortunadamente, podríamos modular en función de los factores ambientales a los que estuviéramos expuestos, de los cuales la dieta es el cuantitativamente más importante, y ofrece grandes posibilidades de modificación y de adaptación a los requerimientos concretos de cada persona.

Existen precedentes de interacciones gen-dieta en las denominadas enfermedades metabólicas raras como la galactosemia, o la fenilcetonuria, en los que se puede modificar el fenotipo enfermo conferido por alteraciones en un solo gen, con una dieta adecuada, por ejemplo dietas bajas en galactosa o dietas bajas en fenilalanina. El reto actual es aplicar este modelo de interacción gen-dieta aportados por las enfermedades monogénicas, a la prevención y terapia de las enfermedades más complejas, poligénicas y prevalentes, como son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las demencias, la diabetes, la obesidad, etc.

Este conocimiento se irá poco a poco incorporando a la práctica diaria de la medicina y de la prevención de las enfermedades y condiciones comunes. En estos momentos, y dada la preocupación por lo que llamamos la “nueva epidemia” de obesidad, quizás sea esta una de las áreas donde este conocimiento y tecnología se ponga a prueba. Los genes de nuestros antepasados estaban optimizados a obtener el máximo rendimiento de alimentos que eran escasos y al mismo tiempo difícil y hasta peligroso de conseguir. Así pues, en esas condiciones los que sobrevivían mejor eran aquellos que extraían más nutrientes de

los alimentos, que almacenaban mejor las calorías para los tiempos de carestía y además tenían una capacidad física adecuada para la caza o la recolección. Ahora, esos genes están confrontados con una situación en la que los alimentos (al menos en nuestra sociedad) están en demasia y la actividad física en carestía. En este caso, es cierto que la genética juega un papel importante pero no hay duda que el ambiente actual, que denominamos “obesogénico”, ha jugado un papel muy importante en esta epidemia.

Nuestras investigaciones y las de tantos otros están colocando los pilares de esa nutrigenómica del futuro¹¹. Hemos ido demostrando como ciertos alimentos o nutrientes benefician más a unos que a otros. Mientras que lo opuesto ocurre con alimentos menos saludables que afectan negativamente a unos pero no a otros. Todo ello dependiendo de las características genómicas de los individuos.

La nutrigenómica abrirá las puertas a la posibilidad de comer en función de nuestros genes. Lo que, en teoría, nos permitirá una vida más saludable y probablemente más extensa sin la deterioración que está asociada en estos momentos con el envejecimiento al que estamos acostumbrados. Sin embargo, es importante también evaluar cual va ser el compromiso. ¿Vamos a tener que sacrificar el hedonismo, ese placer que los Mediterráneos asociamos con la comida? ¿Vamos a reducir nuestra alimentación a una serie de pastillas y bebidas codificadas de acuerdo con nuestro genoma? Mi opinión y esperanza es que, afortunadamente, éste no será el caso. La dieta optimizada para el individuo será probablemente no muy diferente a la que nuestros antepasados han venido practicando por cientos o miles de años. Nuestro conocimiento actual sugiere que nuestros genes han ido adaptándose al medio ambiente para extraer el máximo beneficio. Esa adaptación puede llevar cientos o miles de años, pero de repente nos hemos globalizado y hemos perdido (en parte) esa alimentación y esas pautas de vida tradicionales optimizadas para los genes de una población determinada. Así que idealmente, desde el punto de vista de salud pública, pero también del individuo, lo ideal para el futuro sería un retorno al pasado, que en nuestro caso particular sería la Dieta Mediterránea. Esta dieta ha sido definida infinidad de veces, lo cual sugiere que no conocemos su definición precisa, pero básicamente podemos afirmar que tradicionalmente se ha comido lo apropiado para nuestras necesidades energéticas (de ahí que no hubiera tanta obesidad), además se

consumían los productos frescos y locales. De ahí que sea difícil definir la Dieta Mediterránea porque depende de los productos autóctonos de cada región. Cuando ahora empezamos por fin a entender cómo funciona la Dieta Mediterránea, nos damos cuenta de que no es un “solista” sino una “orquesta” dirigida magistralmente en la que cada instrumento (nutriente) contribuye en la medida y momento adecuado para producir una magnífica sinfonía en el marco adecuado de nuestro genoma.

El futuro es realmente prometedor, una y otra vez los avances científicos nos han demostrado que lo que hoy se considera “imposible” mañana puede ser práctica rutinaria. En el caso que nos ocupa, será factible para el individuo (si así lo desea y puede permitírselo) comer de acuerdo con sus genes para así disfrutar de una vida más saludable.

Sin embargo, siempre habrá aquellos que pierdan el tren de la prevención o que su carga genética negativa sea tal que tengan que subirse al del tratamiento. Para ellos también, existirá la personalización en la forma de la farmacogenética.

Otras Personalizaciones

Farmacogenética

La variabilidad interindividual en la respuesta a todo tipo de fármacos, incluso los más tradicionalmente usados es enorme. En ciertos individuos, una determinada dosis de un fármaco puede ser ineficaz terapéuticamente, y en otros individuos, la misma dosis produce cuadros tóxicos. Si bien la falta de eficacia es preocupante, los efectos adversos de los fármacos son realmente alarmantes, como lo demuestran las estadísticas de Estados Unidos, donde en el año 2000 se estimó que el costo de la morbilidad y mortalidad relacionada con reacciones adversas a fármacos ascendió a más de 174 mil millones de dólares.

Probablemente, la mayor parte de estas diferencias interindividuales en eficacia y toxicidad se debe a la capacidad del organismo de metabolizar y eliminar las drogas, es decir a su farmacocinética. Estos procesos están en manos de una serie de sistemas enzimáticos que como resultado de su variedad genética pueden influir notablemente sobre la llamada detoxificación de los fármacos, al igual que ya

se tenía evidencia con los tóxicos ambientales y alimentarios. El estudio de la elucidación de los genes y mecanismos responsables de la variabilidad en respuesta a los fármacos es el territorio de la farmacogenética.

Para alcanzar los avances prometidos por la farmacogenética en el terreno de la medicina personalizada tenemos que ascender dos peldaños. El primero de ellos requiere la identificación de los genes implicados en la respuesta a un determinado fármaco o familia de fármacos, y el segundo supone la demostración de que un genotipo, o más probablemente un panel de genotipos, representa un avance significativo como predictor de respuesta.

Con respecto a la identificación de genes implicados en el metabolismo de fármacos, el sistema más estudiado es el de la familia del citocromo P-450 (CYP450), que es el nombre de un gran colectivo de enzimas que catalizan reacciones principalmente oxidativas.

Se han descrito polimorfismos en este sistema que están asociados al perfil metabolizador individual y permitirán adaptar las dosis de fármacos de acuerdo al mismo. El interés despertado por esta posibilidad es alto sobre todo en las áreas de cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurología/psiquiatría. Sin embargo el alto número de publicaciones en farmacogenética no está acompañado por una alta calidad. Con este nivel de conocimiento no es sorprendente que la FDA haya aprobado un número muy reducido de test farmacogenéticos tras más de dos décadas de investigaciones y grandes y rápidas expectaciones puestas inicialmente en la farmacogenómica no se han materializado todavía a la hora de personalizar la medicina o al menos la terapia farmacológica.

La respuesta a la actividad física

“*Mens sana in corpore sano.*” Este conocido aforismo latino deriva de la Sátira X del poeta romano Juvenal en la que tras preguntar lo que la gente pediría a la vida, da entre varias otras respuestas la de una mente sana en un cuerpo sano. A ese cuerpo sano podemos aspirar de varias maneras. Como ya hemos traído a colación anteriormente, está la posibilidad de “heredarlo”, pero también podemos ganárnoslo mediante la adopción de unos hábitos de vida saludables entre los cuales además de la dieta esta la actividad física.

Al igual que hemos hablado de que el “menú saludable ideal” probablemente varíe de persona a persona como sugiere la ciencia de la Nutrigenómica. Lo mismo ocurre con la actividad física. ¿Es suficiente la costumbre del paseo tranquilo por las calles o por los parques o realmente necesitamos “sudar la camiseta” para conseguir los beneficios? Probablemente, esto también sea algo individual de acuerdo con nuestro genoma. Lo que parece evidente es que cualquier actividad es mejor que ninguna¹².

El ejercicio físico no solo impacta sobre la salud física (*corpo sano*), sino que además es un gran contribuyente de la salud mental (*mens sana*) mejorando el estado de ánimo y contribuyendo a superar la depresión. Pero además, puede influir de manera muy positiva en la memoria.

La capacidad de crear, almacenar y acceder a recuerdos es una parte esencial de la vida cotidiana. Desde recordar donde se han dejado las llaves, a memorizar información para una clase, la memoria nos permite funcionar e interactuar apropiadamente con el mundo que nos rodea. No es sorprendente pues que a todos nos preocupe la memoria. Aunque algunos preferirían borrar selectivamente fragmentos de la misma, lo que está claro es que “perder la memoria” o no ser capaces de “recordar cosas como antes” son algunas de las primeras indicaciones que nos llevan a percibir que nuestro cerebro está envejeciendo. Por lo tanto, en esa sociedad que está desplazando la pirámide poblacional hacia edades cada vez más avanzadas, el mantener por más tiempo una mente sana, incluyendo la memoria, es cada vez más imperativo para el bienestar individual y social, y el ejercicio es un gran aliado para la captación de las memorias y su mantenimiento.

El denominador común en los estudios que examinan los beneficios del ejercicio sobre la memoria y otras actividades cognitivas parece ser la activación de una molécula conocida como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés brain-derived neurotrophic factor) que pertenece a las neurotrofinas, una familia de proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas. Durante algún tiempo, los científicos han creído que el BDNF ayuda a explicar por qué el funcionamiento mental parece mejorar con ejercicio y esta serie de estudios en humanos y animales robustecen esta creencia. Pero de especial interés es la observación de que estas moléculas se activan y ejercen su función en respuesta al ejercicio incluso a edades avanzadas, sugiri-

riendo que nunca es tarde y abriendo enormes posibilidades entre la población adulta de prevenir el declive de los años e incluso como terapia en las personas de la tercera edad ya afectadas por pérdidas de memoria.

La evidencia de la importancia de la genética, la actividad física y la memoria nos viene dada también a través del gen de la BDNF. Así en estudios recientes. Los investigadores estudiaron el comportamiento de pilotos de aerolíneas, de edades comprendidas entre 40 y 65 años, en un simulador de vuelo periódicamente durante 2 años. Durante este tiempo, el rendimiento de los pilotos fue declinando de una manera generalizada y anticipada, pero el declive fue especialmente acelerado entre aquellos pilotos que tenían una variación genética del gen de la BDNF que resulta en una menor actividad de esta proteína en el cerebro. Lo cual lleva a pensar que quizás los portadores de esta variante genética serían el objetivo prioritario de medidas preventivas basadas en el ejercicio físico y de esta manera extender significativamente el periodo de actividad mental óptima de estos individuos¹³.

Pero no debemos esperar a que el conocimiento científico nos permita distinguir entre aquellos que se benefician más o menos del ejercicio. Lo que está claro es que todos nos beneficiamos y que una vida activa es esencial para mantener el balance entre esa salud mental y física necesario para vivir con calidad cada una de las etapas de nuestra vida.

En resumen

La próxima revolución que tendrá lugar en el área de la salud será el uso de las nuevas tecnologías y nuevos conocimientos en biología e informática para hacer que la práctica sea más predecible, prevenible y personalizada.

Sin embargo hemos de reconocer que cada una de las grandes transiciones en los hábitos humanos se ha tenido que enfrentar al escepticismo. El proyecto Genoma Humano, sin ir más lejos, tenía muchas voces en contra. No obstante la mejor forma de superar las dudas es mediante los resultados y está claro que en este caso lo que algunos titularon como “imposible” se ha conseguido. Simultáneamente con los avances en la genómica se está llevando a cabo un gran esfuerzo para

desarrollar diagnósticos de bajo coste que podría utilizarse para detectar enfermedades en etapas más tempranas y tratables. Estas técnicas están englobadas en lo que conocemos como “ómicas” (ej., metabólmica).

La evidencia sugiere que los futuros estudiantes, pero también los que actualmente la practican tendrán que aprender un tipo de medicina diferente. Para ello habrá que convencer a quien sea concerniente de que este tipo de medicina es real y que ya está entre nosotros.

Los genomas individuales se volverán un estándar dentro de los historiales médicos en la próxima década, y tendremos la capacidad de planear estrategias relacionadas con los cuidados de salud individuales de formas que no se habían llevado a cabo anteriormente utilizando la nutrigenómica y la farmacogenómica, apoyadas sobre las otras ómicas.

El empuje final serán las herramientas computacionales y matemáticas, la capacidad totalmente asombrosa de gestionar la dimensionalidad de los datos. Si tenemos individuos de aquí a 10 años con miles de millones de datos individuales, el ser capaces de establecer correlaciones individuales entre el genoma y el fenotipo nos dará una visión fundamentalmente nueva de la medicina preventiva. Tal posibilidad futura ya se ha demostrado como realidad en un caso modelo publicado recientemente en *Cell* y que se ha denominado como “*integrative personal omics profile (iPOP)*” o perfil ómico personalizado integrado. No obstante, el reto consiste en saber de dónde obtendremos ese poder informático y dónde almacenaremos todos esos datos. Por lo tanto, la medicina se constituye también en una ciencia de la información.

Pero en todo este discurso no hemos hecho alusión a un factor esencial: la humanización. Personalización y humanización son conceptos diferentes y no podemos sacrificar el segundo en aras del primero. Esto lo defendió con sus discursos y escritos mi paisano ya citado anteriormente: Pedro Laín Entralgo. Él nos recuerda la definición francesa del siglo XIX, según la cual, la medicina es “*el arte de curar cuando se puede, aliviar con frecuencia y consolar siempre.*” Quizá, la prevención y la terapia personalizada en la que nos hemos enfocado en este discurso nos va a ayudar a aumentar las probabilidades de ese “poder curar” gracias a la tecnificación, pero se requiere un humano para aliviar y consolar. Por eso, no importa cuál es nuestro papel en este proceso, lo hemos de desarrollar con humanidad y con respeto.

Hechas estas puntuaciones veo llegado el momento de concluir esta intervención, no sin antes mostrar de nuevo mi gratitud a la Academia, a su Presidente Lluís Serra Majem, a mi padrino en este acto mi entrañable amigo y colega Gregorio Varela.

También resaltar de nuevo que al incorporarme a su seno, la Academia me otorga un inmerecido favor al que difícilmente podré corresponder.

He dicho.

Referencias

1. Goerlich Gisbert FJ, Pinilla Pallejà R. Esperanza de vida en España a lo largo del siglo xx: Las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística. Fundación BBVA 2006.
2. Schneider HA, Webster LT. Nutrition of the host and natural resistance to infection: 1. The effect of diet on the response of several genotypes of *Mus musculus* to *Salmonella-enteritidis* infection. *J Exp Med.* 1945; 81: 359-84.
3. Brennan RO, Mulligan WC. Nutrigenetics: new concepts for relieving hypoglycemia. New York and Philadelphia: M. Evans; 1975.
4. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature.* 2008; 452(7189): 872-6.
5. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953; 171(4356): 737-8.
6. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS; US National Human Genome Research Institute. A vision for the future of genomics research. *Nature.* 2003; 422: 835-47.
7. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004; 431: 931–45.
8. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al; the International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409: 860-921.
9. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001; 291:1304-51.

10. Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The Diploid Genome Sequence of an Individual Human. PLoS Biol. 2007; 5: e254.
11. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2006; 83(2): 443S-6S.
12. Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L; InCHIANTI Investigators. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005; 60(6):760-7.
13. Sanchez MM, Das D, Taylor JL, Noda A, Yesavage JA, Salehi A. BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. Transl Psychiatry. 2011 Oct 25;1:e51.



El recién investido Académico Numerario Excmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz (izquierda) junto a su Padrino en el Acto el Académico Excmo. Sr. D. Gregorio Varela Moreiras.

Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación,
Madrid 9 de junio de 2010.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académico Numerario de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación del
Excmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz**

**a cargo del Académico Fundador
Excmo. Sr. D. Gregorio Varela Moreiras**

*En la Sesión Anual de la Academia celebrada
en Madrid a 9 de junio de 2010*

*Excmo. Sr. Presidente de la Academia Española de Nutrición y Ciencias
de la Alimentación,
Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores,
Amigas y amigos todos,*

Resulta para mí un gran honor y satisfacción haber sido elegido, gracias a la generosidad de nuestro Presidente, para contestar el ingreso en nuestra Academia de todo un maestro y amigo, el Prof. José María Ordovás Muñoz.

Me gustaría compartir este lugar con otras muchas personas que han sido y son sus discípulos y amigos, algunas de las cuales nos acompañan hoy. Trataré de ser breve y, por tanto, no podré dar una visión detallada de lo que José Ordovás ha sido, es, pero sobre todo va a continuar siéndolo en el futuro.

Ordovás, antiguo apellido aragonés que se encuentra escrito con las formas Ordovás y, más generalmente, Ordobás, ambas uno mismo. Los más antiguos solares del apellido Ordovás (Ordobás) se hallaron en la población de la Puebla de Albortón, del partido judicial de Belchite y provincia de Zaragoza, así como en las de Letux y Almonacid de la Cuba, ambas localidades también en la provincia de Zaragoza. Efectivamente, José Ordovás es aragonés, yo diría de pura cepa, y ejerce probablemente más de lo que sea consciente. Y me refiero a esa tenaci-

dad y cierta “cabezonería”, que al ser fundamentalmente “cerebronería”, si se me admite el término poco académico, se transforma en brillantez, afortunadamente también tozuda.

José estudió bachillerato en el Colegio de los Agustinos de Zaragoza y a continuación la carrera de Ciencias en la Universidad de Zaragoza. Es aquí donde tiene de profesor al Prof. Francisco Grande Covián, con el que descubrió la Bioquímica y le marcó la ruta que ha seguido a lo largo de su vida, y de ello *presume* siempre que puede. Se le puede considerar su último discípulo, y realizó bajo su dirección el trabajo de tesis doctoral que le condujo a la obtención del título de doctor en 1982. Siguiendo una vez más el consejo de su Maestro, se va a Boston, al *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) en el laboratorio del Dr. Hamish Munro, otro Maestro de la nutrición de entonces. Al poco tiempo, el Dr. Munro fue nombrado Director del Centro de Nutrición que el Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) y la Universidad de Tufts acababan de inaugurar en Boston, el *Human Nutrition Research Center on Aging* (HNRCA), a donde se traslada José M^a Ordovás. Allí, trabaja durante varios años en el *Lipid Metabolism Laboratory* del Dr. Ernie Schaefer, donde se empieza ya a *hablar en español*. Y es en esta etapa en la que este modesto profesor que les dirige la palabra, le debe mucho al Prof. Ordovás, y tanto en lo personal como en lo profesional. Verán: gracias a su consejo a “distancia”, todavía no tenía la fortuna de conocerle, me orienta hacia el laboratorio de *Biodisponibilidad de Vitaminas* de los Dres. Irwin Rosenberg y Jacob Selhub, del mismo centro bostoniano, donde sin duda pasé unos años inolvidables, y no sólo por poder trabajar allí, sino porque tuve la fortuna de conocer y compartir muchos momentos, la mayor parte de ellos de *risa contagiosa* con quien hoy tenemos el honor de acoger en nuestra Academia. Pero aún le debo más: efectivamente, a José Ordovás le preocupaba e interesaba la genética y su posible modulación, pero tenía muy presente también la importancia de los factores ambientales, lógicamente la dieta. Para ello, diseñó un *experimento de nutrición práctica* que se iniciaba con preparación de paella en su casa bostoniana, perdón, en Framingham, y ver la crono-biología sobre la misma de los que allí fuimos invitados. Lo cierto es que ese momento la interacción dieta y factores varios que no me ha logrado identificar todavía, incluso con las técnicas tan avanzadas actuales, supuso el poder conocer a la que hoy es mi esposa.

En 1986 realiza una publicación en la revista *New England Journal of Medicine*, que se reconoce un hito en la genética de las enfermedades cardiovasculares. En el mismo, se describía el descubrimiento de variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, que eran responsables en parte de la variación de las concentraciones del colesterol-HDL. El eco mediático del trabajo del Dr. Ordovás fue impresionante (Washington Post; New York Times; The Boston Globe, Der Spiegel, etc.). Pero sobre todo, este trabajo abrió el camino para que otros investigadores se dedicaran a identificar cambios en los genes y analizar su relación con la arteriosclerosis y enfermedad coronaria, muchos de ellos españoles, gracias al llamado “Consulado Ordovás” en Boston.

A finales de los años noventa del pasado siglo, pasó a dirigir su propio Laboratorio de Nutrigenómica, pionero en el mundo, y entonces todavía no muy bien entendido y comprendido. El Profesor Ordovás, es actualmente Catedrático de Nutrición y Genética en la Escuela de Medicina de la Universidad de Tufts y Director del Laboratorio de Nutrición y Genómica, de titularidad conjunta entre el USDA (El Departamento de Agricultura Americano) y el Human Nutrition Research Center on Aging (HNRCA).

Ha recibido reconocimientos en muchos países e instituciones, entre los que se incluyen los de los últimos años, la lección Grande Covián de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, el premio Mary Swartz for Excellence in Nutrition (de la New York Dietetic Association, 2006), el USDA Secretary's Honor (2006), la mayor distinción civil del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, el premio Nutrition Division Garry Labbe concedido por la American Association of Clinical Chemistry y el premio Centrum, concedido por la American Nutrition Society. Además, en condición de asesor o miembro permanente de una inacabable lista de instituciones, participa en consejos editoriales y comités de la American Heart Association y del National Institutes of Health (NIH). Asimismo, participa en Comités de la Unión Europea, además de ser consultor científico de gobiernos de todo el mundo, incluyendo Suiza, Reino Unido, Holanda, Nueva Zelanda, Francia, Irlanda, Italia, Qatar, Alemania, Austria, Méjico y Singapur, así como de empresas de biotecnología a nivel internacional.

Preside el Patronato y el Comité Científico Asesor del IMDEA, de la Comunidad de Madrid, el Comité Científico Asesor del CITA del

Gobierno Aragonés, Investigador Senior y Coordinador en el CNIC, ha sido nominado para el Premio Príncipe de Asturias y es miembro de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza y de la Real Academia de Medicina de Aragón.

En definitiva, en José M^a Ordovás se da lo más difícil, la afortunada coincidencia de excepcionales cualidades humanas, un espíritu de trabajo fuera de los límites razonables en más ocasiones de las que nos gustaría a sus amigos, una generosa disposición hacia los demás, incluso diría excesiva por no saber decir nunca que “no”, y una inteligencia auténticamente privilegiada.

A pesar del aumento de sus responsabilidades, y su creciente implicación en compromisos internacionales, siempre atiende todas las llamadas de ayuda que se le dirigen desde nuestro país. Su laboratorio del HNRCA ha sido y sigue siendo el *Consulado Científico de España en Boston*, y su casa de Framingham la pensión de los españoles. En una entrevista reciente, comentaba... “*Lo mejor de vivir ahí es que estoy aquí todas las semanas; no me veo criando malvas en Estados Unidos*”. Y eso que le han propuesto nacionalizarse, pero se ha negado. Claro, ahora, su segunda casa, o quizás la primera, es el espacio aéreo, y pone más difícil incluso la nacionalización.

En ciencia es importante la calidad, la honestidad y poner cuidado en lo que se hace. Él ha debido de poner mucho, porque ha llegado a lo más alto en la nutrigenómica, disciplina a la que muy pocos se atreven a entrar y en la que José María Ordovás ha triunfado. Un total de más de 60 investigadores se han formado bajo su dirección. Podemos afirmar, y así lo demuestran sus más de 550 artículos publicados, que no existe un ejemplo tan relevante, en la biomedicina actual, de una colaboración tan intensa e ininterrumpida entre un científico español en el extranjero, e investigadores de nuestro país. Y en una magnífica frase se resume creo que muy bien lo que le debemos ya a nuestro nuevo Académico en el campo de la nutrición: “*Del somos lo que comemos, al deberíamos comer lo que somos*”.

Gracias amigo, Gracias Maestro, y Bienvenido a nuestra joven Academia, que sin duda la engrandeces. Y cuídate, no poco, que te necesitamos en la ciencia de la nutrición y en esta Academia que es la tuya.

He dicho.



Interacciones entre alimentos y medicamentos

**Discurso pronunciado por el
Excmo. Sr. D. Abel Mariné Font**

*En el acto solemne de recepción
como Académico de Honor
en Madrid a 9 de junio de 2010*

*Excelentísimos Señores Académicos,
Señoras y Señores:*

Ingresar como miembro de honor en esta Academia es para mí un motivo de agradecimiento, a sus miembros y a su Presidente profesor Lluís Serra Majem. Pero quiero añadir un agradecimiento previo a todos los que han contribuido a su creación. No descubro nada nuevo al afirmar que hasta hace relativamente poco tiempo, los temas en torno a los alimentos y la alimentación, en la universidad y en los centros de investigación, no tenían la atención debida ni el “respeto” científico que se merecen. Si se me permite expresarme coloquialmente, cuando a finales de los años sesenta del siglo pasado empezaba mi trayectoria universitaria, más de una vez tuve la percepción, por parte de colegas de otras disciplinas, de que lo que se hacía en Bromatología más que “laboratorio” era “cocina” y que nuestros trabajos eran muy aplicados y poco “científicos”. Hoy esto ha cambiado, y muchos científicos de disciplinas más “básicas” no tienen ningún inconveniente en abordar temas de “cocina y ciencia” y de aplicar sus conocimientos físico-químicos a entender y describir una esferificación, por ejemplo. Asimismo la nutrición es objeto de debate científico y social en una sociedad que ha entendido lo que expresó hace años Fraser Brokington: *“la alimentación según las necesidades biológicas tiene más que ofrecer al mundo que casi cualquier otra forma de salubridad”*. La existencia y el prestigio de esta Academia contribuyen a la debida proyección científica y social de la nutrición y la alimentación en España.

Me siento muy honrado por compartir Medalla de Académico de Honor con José Mataix y Olga Moreiras. Soy de los muchos que hemos aprendido de ellos y que hemos gozado de su amistad, y felicito a los galardonados con los Premios Mataix y Varela, cuyos ámbitos de trabajo abarcan todas las vertientes de la nutrición. El Profesor Gregorio Varela Mosquera fue decisivo en situar la Nutrición con la merecida relevancia en la Universidad española, y José Mataix contribuyó a la extensión de su labor.

Elegí cursar farmacia porque incluía química y biología, por su orientación sanitaria y por su incidencia social. Ya desde los años treinta del siglo pasado la Bromatología formaba parte del currículum formativo de farmacia, que proporcionaba una buena base para abordar el estudio de los alimentos. Mi interés por este campo científico se

debe, ante todo, al Profesor Francisco Moreno Martín, catedrático de Bromatología, Toxicología y Análisis químico de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Era un andaluz sabio y sentencioso, y un gran docente, que con el rigor de un analista y una gran claridad de ideas, era capaz de hacer amena y comprensible la descripción de una gravimetría para determinar el calcio de una leche. Sus clases de Análisis químico aplicado y de Bromatología y Toxicología me decidieron a orientarme hacia los alimentos y la alimentación. El rigor del profesor Moreno no estaba exento de ingenio e intuición. Mucho antes de que se tomara en consideración la Dieta Mediterránea, él ya decía que beber un poco de vino con las comidas era bueno, porque el que lo hace come más a gusto, lo cual es bueno para la salud, ya que, de hecho, el vino no deja de ser agua, con aromas agradables y desinfectada con alcohol, por lo que, concluía, un buen bebedor de vino es un buen bebedor de agua. A mi formación contribuyeron también las profesoras Carmen de la Torre y María Xirau. El interés fundamental era el estudio de los alimentos y su composición, pero ya a finales de los sesenta empezamos a trabajar sobre polifenoles y carotenoides de los alimentos, como colorantes naturales de los mismos y también como trazadores analíticos de los productos que los contenían. Despues vino el interés como antioxidantes o el estudio de otros componentes de los alimentos como nutrientes. En mi tesis doctoral utilicé unos singulares polifenoles del cornezuelo de centeno para su detección en harinas. Un problema considerado prácticamente superado, pero que está volviendo como contaminante de productos, especialmente algunos de agricultura ecológica.

Mi formación se completó en dos estancias (1968-1969, 1971), en el Laboratorio de Bioquímica agrícola de la *École Nationale Supérieure d'Agriculture de Grignon* (Francia), bajo la dirección cordial y eficaz del profesor Claude Costes. Afortunadamente hoy nuestras universidades, a pesar de las dificultades, disponen de recursos, pero en aquellos tiempos la diferencia era notable. Los medios de una *grande école*, que convivía con centros importantes del INRA (*Institut National de la Recherche Agronomique*) ampliaron notablemente mis horizontes y posibilidades de formación.

Gracias al consejo y estímulo de una persona clave en la Bromatología en España, el Profesor Román Casares, en 1973 me incorporé a la nueva Facultad de Farmacia de Salamanca, un centro que se estaba

implementando en el seno de una antigua y prestigiosa universidad. Pasar de una facultad, la de farmacia de Barcelona, ya antigua y “muy hecha”, a otra que estaba creciendo con la primera promoción, curso a curso, fue una experiencia estimulante que amplió mi formación en la vertiente de gestión universitaria. Tuve el honor de ser decano de esta facultad. Allí empecé a trabajar en aminas biógenas en alimentos, en el marco de las interacciones entre alimentos y medicamentos. De las personas con las que colaboré y de cuya amistad me honro debo destacar a los profesores de Nutrición y Bromatología, Conchita García Moreno, Julián Rivas, M^a Jesús Peña y Celestino Santos.

En 1982 me trasladé a la Universidad de Barcelona. He tenido la suerte de trabajar en universidades de dos ciudades que no sólo me gustan a mí, sino que han sido objeto de sendas alabanzas por parte de Miguel de Cervantes, que dijo de Salamanca que “*enhechiza la voluntad de volver a ella a todos los que de la apacibilidad de su vivienda han gustado*” y de Barcelona que es “*archivo de la cortesía, albergue de los extranjeros... correspondencia grata de firmes amistades, y en sitio y en belleza, única*”.

En esta universidad sigo y he podido continuar trabajando, con incursiones a la gestión y política universitarias y de investigación, gracias a la inestimable y cordial colaboración e impulso de muchas personas y, en especial, de las profesoras M. Carmen Vidal, Teresa Veciana y María Izquierdo, en el marco del grupo de investigación “Aminas biógenas y poliaminas y estabilidad de alimentos”. En ocasiones como esta no puedo dejar de recordar a mis padres, que trabajaron denodadamente para que mi hermano David y yo fuéramos universitarios, y de agradecer a Núria su presencia y estímulo, y que después de más de cuarenta años siga interesada en lo que hago.

Introducción a las relaciones entre alimentos y medicamentos

Los medicamentos o fármacos pueden tener efectos secundarios indeseables o inesperados. Entre estos están las interacciones con los alimentos, que pueden modificar las acciones terapéuticas, la nutrición del paciente o provocar efectos tóxicos. Este tema incide en los dos mundos de las ciencias de la alimentación, la Bromatología o Ciencia

de los alimentos y la Nutrición, y es una muestra de que, en rigor, no se puede abordar un problema de nutrición sin conocer el alimento a fondo y viceversa.

Dos casos ilustrativos^{1,2}

En 1971, Talbot y Meade publican que algunos pacientes a los que se administraban anticoagulantes no respondían al tratamiento, y concluyen que la aparente infradosificación se debía a que habían ingerido patatas fritas tipo “chips”. La causa no eran las patatas ni al aceite como tal, sino un aditivo autorizado de los aceites de fritura, el dimetilpolisiloxano, cuya función consiste en controlar la formación de espuma para evitar que el aceite se oxide y deteriore rápidamente. Se trata de una silicona, es decir un polímero, con capacidad para unirse a compuestos de bajo peso molecular, por lo que estos medicamentos no se absorbían sino que se excretaban unidos al dimetilpolisiloxano. Este hecho pone de relieve que se requiere conocer la complejidad de la composición de muchos alimentos para interpretar respuestas anómalas frente a los fármacos, y no podemos “conformarnos” con imputar estas respuestas a un caso de los llamados “efectos *nocebo*” (efectos indeseables de los fármacos no atribuibles a su mecanismo de acción).

En 1998 Otero Dávila y Domínguez-Gil describen el caso de una mujer, sin antecedentes clínicos de interés, que se trataba con isoniazida y experimentaba prurito generalizado y eritema. El estudio de su eventual hipersensibilidad a alimentos reflejó que todo era normal. El tratamiento con antihistamínicos no resolvió la sintomatología, por lo que se planteó la posible relación entre la toma de isoniazida y el cuadro clínico, encontrándose que este fármaco podía interaccionar con alimentos que contenían aminas biogénas causando síntomas compatibles con los referidos. Se constató que la paciente comía queso casi a diario y se le recomendó que lo excluyera de su dieta, y también otros alimentos ricos en aminas biogénas, con lo que desapareció la sintomatología. Un mes después la paciente reintrodujo los alimentos suprimidos, reproduciéndose el prurito intenso. La sintomatología desapareció de nuevo cuando volvió a una dieta restrictiva. Finalizado el tratamiento toleró perfectamente los alimentos antes excluidos.

Las interacciones entre fármacos IMAO y aminas biógenas³

La isoniazida es un medicamento IMAO (Inhibidor de la Mono-Amino-Oxidasa), por lo que su administración inhibe los enzimas metabolizadores, intestinales y hepáticos, de las aminas biógenas (tiramina, histamina, β-feniletilamina, triptamina, serotonina y otras), propiciando un aumento de los niveles en sangre y la aparición de sus efectos negativos, que pueden derivar en crisis hipertensivas graves. Los alimentos susceptibles de contener aminas biógenas en cantidades significativas son quesos fermentados, derivados de carnes y pescados, madurados o fermentados (embutidos), bebidas alcohólicas no destiladas y otros, y las concentraciones pueden ser muy variables. Estas aminas se forman por descarboxilación de los aminoácidos precursores, durante los procesos de fermentación y maduración, o bien como consecuencia de deterioro fundamentalmente microbiano y, en este caso, se pueden considerar como contaminantes. La tiramina es la amina más implicada en las interacciones de los fármacos IMAO, pero no es la única. La isoniazida inhibe la MAO, pero también la DAO (Diamino-Oxidasa), implicada en la degradación de la histamina junto con la MAO, lo cual explica la interacción descrita, que pudo deberse a una acumulación de histamina. Las diaminas, que también se encuentran en alimentos (putrescina y cadaverina), así como las poliaminas (agmatina, espermina, espermidina), pueden potenciar el efecto.

Esta interacción fue descrita en los años sesenta como “síndrome del queso”, por ser el alimento que por su contenido en tiramina con mayor frecuencia la desencadenaba. Posteriormente se comprobó que otros alimentos como extractos de carne, embutidos, derivados de pescado y bebidas alcohólicas no destiladas podían también provocarla. Para evitarlo se aconseja a los pacientes tratados con IMAO que reduzcan el consumo de alimentos susceptibles de contener niveles elevados de aminas biógenas.

Son interesantes las reflexiones de McCabe-Sellers y colaboradores⁴ sobre lo que designan como una encrucijada entre medicina, nutrición, farmacia e industria alimentaria. Indican que los datos analíticos son variables y no siempre bien contrastados, y que tampoco se tiene en cuenta que la mejora de las prácticas higiénicas ha disminuido el contenido de estas aminas en alimentos. Recordemos que todavía

subsiste para algunos la idea de que el vino Chianti es especialmente rico en aminas, lo cual obedece a un primer dato analítico no confirmado, cuando ya sabemos que este vino no destaca con respecto a los demás. Asimismo en 2003 de Bleumink y colaboradores⁵ atribuyeron a una interacción entre aminas biogénas y moclobemida (fármaco inhibidor reversible de la MAO-A) una fatal combinación de whisky y dicho fármaco, cuando es sabido que las bebidas destiladas prácticamente no contienen tiramina u otras aminas biogénas ya que estas no son volátiles, por lo que sólo pueden encontrarse en las bebidas no destiladas (vino, cerveza).

Interacciones entre alimentos y medicamentos: concepto, tipos y consecuencias

Los medicamentos se insertan en un medio, el cuerpo humano, en el que influyen también los alimentos ingeridos, así como el estado nutricional de la persona. Por lo tanto, los alimentos y los medicamentos, especialmente los administrados por vía oral, pueden interaccionar. Estas interacciones deben considerarse en su doble vertiente: efectos de los medicamentos sobre la absorción y/o utilización de nutrientes (interacciones medicamentos-alimentos o IMA) y acción de los alimentos o sus componentes, naturales o adicionados, sobre la farmacocinética y/o acción farmacodinámica del medicamento (interacciones alimentos-medicamentos o IAM). La afectación puede ser mutua, como ocurre, por ejemplo, en la interacción entre el calcio y algunas tetraciclinas, que da lugar a una absorción insuficiente tanto del fármaco como del mineral. En función de su mecanismo y de forma análoga a las interacciones entre medicamentos, las IAM o IMA pueden clasificarse en dos tipos: farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Que los medicamentos interactúen entre sí es previsible, ya que se trata de sustancias con actividades biológicas más o menos intensas y es plausible que haya sinergias o antagonismos. Las interacciones de los alimentos sobre los fármacos no son tan previsibles, ya que la finalidad de los alimentos es ejercer efectos fisiológicos “normales”, que puede parecer que no pueden interferir con los de los medicamentos y, sin embargo, se dan. Muchas de las IAM o IMA tienen consecuencias leves, aunque no por ello debe restárseles atención, pero son bastantes las que tienen una repercusión clínica clara y, a veces, grave. Los

datos sobre dichas interacciones proceden de estudios diseñados al efecto, pero también hay bastantes que se conocen a partir de observaciones aisladas. Los dos casos comentados al principio son un ejemplo de observaciones bien resueltas gracias a la capacidad de análisis de los profesionales implicados. Se conocen los sustratos concretos que interaccionan, el mecanismo, así como las consecuencias de muchas de estas interacciones, pero también de otras muchas se dispone de pocos datos. Las IAM pueden ser consecuencia de la ingestión conjunta de alimentos y medicamentos, pero también de un estado de malnutrición (obesidad, déficit proteico) del paciente. Asimismo cabe contemplar que una medicación prolongada tenga efectos negativos en el estado nutricional.

Los medicamentos o fármacos cuyas interacciones con alimentos dan lugar con mayor frecuencia a manifestaciones clínicas son: 1) los de margen terapéutico estrecho (anticoagulantes, hipoglucemiantes orales, hipotensores, digoxina, litio y medicamentos que actúan sobre el sistema nerviosos central), y 2) los que requieren una concentración plasmática sostenida (antibióticos). Sin embargo, no son éstos los únicos fármacos implicados, y de ahí la necesidad de una atenta farmacovigilancia a cargo de todos los profesionales sanitarios. La incidencia de interacciones entre fármacos y alimentos es mayor en la población de edad avanzada⁶ y en la infancia.

De todo lo anterior se deduce que para interpretar las IAM hay que tener presente que los alimentos no sólo están formados por nutrientes sino que pueden contener componentes que se designaron como “no nutritivos”, de los que cada vez más se conocen actividades biológicas. Entre estos se encuentran los que forman parte de la composición propia del alimento, y los que han sido incorporados intencionalmente (aditivos alimentarios) o accidentalmente (contaminantes o impurezas).

Entre los componentes propios de los alimentos hay que señalar los carotenoides y polifenoles. No olvidemos, además, la presencia en alimentos y bebidas de componentes, como la cafeína o el alcohol etílico, con actividades estimulantes o depresoras, cuyas interacciones con fármacos son importantes. En lo que concierne a los medicamentos, hay que recordar que no sólo pueden intervenir los principios activos o fármacos, sino también, en ocasiones, los excipientes. Así, por ejemplo, se puede derivar alcalosis e incluso hipotasemia de un abuso de com-

primidos efervescentes (que contienen bicarbonato sódico), en el caso de personas deshidratadas y con hipofunción renal.

Las interacciones entre alimentos y medicamentos son objeto de interés y forman parte de muchos textos de nutrición⁶⁻¹² o de monografías^{13,14}. No obstante, como observaron San Miguel y colaboradores¹⁵, la información sobre estas interacciones en las fichas técnicas y en los prospectos de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España no siempre ha sido la recomendable.

Polifenoles e interacciones entre alimentos y medicamentos^{16,17}

Un conjunto de interacciones con efectos evidentes debidas a polifenoles son las que conciernen al *pomelo*, que inhibe el metabolismo de primer paso (presistémico) de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. La 6,7-dihidroxibergamotina (una furanocumarina) y la naringenina, y otros polifenoles (queracetina, kaempferol) podrían ser los inhibidores, aunque su efecto *in vitro* es menor que cuando se encuentran en el pomelo, lo cual indica que puede haber otros factores. La inhibición del citocromo P450 da lugar a aumento de las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados por este sistema enzimático y sus consiguientes efectos. Esto se ha observado con antagonistas del calcio, nifedipino, midazolam, terfenadina, lovastatina, carbamazepina, dextrometorfano y otros. Se ha propuesto incluso aprovechar este efecto del zumo de pomelo como “ahorrador de medicamentos”, administrando fármacos con este zumo para reducir las dosis manteniendo el efecto¹⁸. No obstante, administrar zumo de pomelo puede aumentar de forma excesiva los niveles plasmáticos del fármaco dando lugar a efectos tóxicos. Una de las variables a tener en cuenta es la étnica, lo cual se ha observado con la *ciclosporina*, cuya biodisponibilidad es aumentada por el zumo de pomelo en mayor grado en sujetos afroamericanos que en caucásicos¹⁹. La irregularidad de los efectos también puede deberse a la variedad en la composición del pomelo. La intensidad de esta interacción ha llevado a Spence²⁰ a plantear el problema de la información y vigilancia de las interacciones alimentos/medicamentos, teniendo en cuenta que la “dispensación” de los alimentos no está sujeta a los controles de los medicamentos.

El zumo de naranja y de otras frutas no presentan este efecto, porque no contienen los polifenoles implicados. Por otro lado las naranjas amargas tipo “Sevilla” contienen sinefrina y octopamina, que interaccionan con medicamentos²¹. La presencia de dichas aminas en estas naranjas debe tenerse en cuenta, ya que hay preparados a base de *Citrus aurantium* (naranjas amargas) que pueden ejercer un efecto hipertensor en los pacientes que quieren controlar su peso con un preparado “natural”.

Alimentos funcionales y enriquecidos e interacciones alimentos medicamentos²²

Al considerar los componentes de alimentos con actividades biológicas hay que tener en cuenta los alimentos funcionales o con “efectos saludables”, cuya actividad puede incrementar la posibilidad de interacciones con medicamentos. Destaquemos, además, en este sentido los alimentos enriquecidos o suplementados, así como los suplementos vitamínicos y minerales. Sirva como ejemplo que una ingesta elevada de fibra alimentaria puede interferir en la biodisponibilidad de fármacos.

Interacciones entre aditivos alimentarios y medicamentos¹²

Diversos aditivos alimentarios pueden interaccionar con los medicamentos, y no siempre es fácil de detectar, dado que no se tiene suficientemente en cuenta su presencia en alimentos, y puede no ser fácil conocer su concentración. Además del dimetilpolisiloxano ya comentado, cabe citar que: 1) los *ciclamatos* forman complejos insolubles y no absorbibles con la lincomicina y, además, al biotransformarse en ciclohexilamina pueden interaccionar con medicamentos IMAO; 2) el *glutamato monosódico* puede interaccionar con diuréticos, dando lugar a hiponatremia; 3) el *butilhidroxianisol* (BHA) y el *butilhidroxitolueno* (BHT) actúan como inductores del sistema enzimático microsómico hepático y, consecuentemente, aceleran la biotransformación de fármacos; 4) los *nitratos* y *nitritos*, que se utilizan en derivados cárnicos, ejercen un efecto agonista con fármacos colinérgicos e hip-

tensores y un efecto antagonista con adrenalina y noradrenalina. Asimismo, estos aditivos pueden provocar tolerancia frente a vasodilatadores.

Interacciones entre contaminantes de alimentos y medicamentos^{12,23}

Muchos contaminantes son inductores o inhibidores del sistema enzimático microsómico hepático (SEMH) y, por esta razón, pueden interaccionar con medicamentos. Los datos al respecto en seres humanos se han obtenido por observaciones de farmacovigilancia o por casos de intoxicación laboral o accidental por contaminantes.

Los *hidrocarburos aromáticos policíclicos* (benzpirenos), que se encuentran en productos ahumados o a la brasa, y también en el humo del tabaco, son potentes inductores enzimáticos del SEMH. Se ha demostrado que una dieta relativamente rica en alimentos a la brasa reduce la semi-vida plasmática de muchos fármacos, debido a un aumento de su metabolismo hepático. Se ha descrito, por ejemplo, una disminución de la semi-vida de la teofilina en consumidores frecuentes de carne a la brasa, y también en fumadores. Los *pesticidas organoclorados, organofosforados y carbamatos*, pueden provocar también interacciones con medicamentos en su metabolización. Los organoclorados actúan como inductores enzimáticos, mientras que los organofosforados y los carbamatos son inhibidores del SEMH. Las *dioxinas* y los *bifenilos policlorados* pueden actuar como inductores y los *metales pesados* (cadmio, plomo, mercurio) también pueden alterar el metabolismo de los fármacos puesto que son inhibidores.

Los *nitratos* y *nitritos* son también contaminantes ambientales, por un uso excesivo de abonos nitrogenados o por vertidos de purines de ganado, y pueden encontrarse en niveles significativos en verduras y hortalizas, lo que se ha venido considerando de forma negativa. No obstante, desde hace un tiempo, se debate el hecho de que, por su carácter “hipotensor”, la presencia de nitratos y nitritos en alimentos en determinadas proporciones puede contribuir a disminuir el riesgo de hipertensión²⁴. Se trata de un tema abierto pero ilustrativo de hasta donde las dosis y otros aspectos del entorno de muchas substancias pueden condicionar la visión que de sus efectos se pueda tener.

Interacciones entre medicamentos y alcohol^{8,11-14}

Las interacciones entre medicamentos y alcohol etílico pueden clasificarse en dos grupos: 1) el medicamento modifica la metabolización o el efecto tóxico del alcohol (IMA), y 2) el alcohol altera el efecto del fármaco (IAM). Las interacciones de este segundo grupo pueden, a la vez, ser *farmacodinámicas*, con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), o *farmacocinéticas*, que tienen como principal consecuencia la modificación de los procesos de absorción y/o metabolización de fármacos. Respecto al primer grupo de interacciones (fármaco-alcohol), cabe destacar el “efecto antabús”, debido al bloqueo de la metabolización del alcohol etílico por parte de ciertos fármacos. La consecuencia de este bloqueo es una acumulación de acetaldehído con las consiguientes manifestaciones negativas (sudoración, cefalea, rubor, vómitos, náuseas, dolor abdominal), que en casos graves pueden llegar a alterar el ritmo cardíaco y la presión arterial. Estos efectos, de forma controlada, son los que se han buscado en la terapia de deshabituación alcohólica con disulfiram y carbimida cálcica citrada. No obstante, hay fármacos que también pueden desencadenar “el efecto antabús”: tolbutamida, cefalosporinas, sulfonamidas, derivados del nitrofurano, isoniazida, tacrolimus, entre otros. Entre las de tipo farmacodinámico, es bien sabido que el alcohol potencia los efectos depresores de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (benzodiazepinas, fenotiazinas, haloperidol e hipnóticos). Es de destacar la relación que puede existir entre esta interacción y accidentes laborales o de tráfico. Otras interacciones de este tipo son la potenciación de la hipotensión provocada por β-bloqueantes y vasodilatadores, o la potenciación de la acción hipoglucemiante de la insulina y de las biguanidas. Además de incrementar de forma negativa los efectos terapéuticos de algunos fármacos, el alcohol etílico puede también exaltar sus efectos secundarios, tales como la hepatotoxicidad y la irritación gastrointestinal.

Las *interacciones farmacocinéticas* del alcohol pueden afectar a todas las etapas del medicamento en el organismo (absorción, distribución, metabolización y excreción). La ingestión moderada de alcohol puede favorecer la *absorción* de fármacos, pero un consumo excesivo provoca un efecto contrario, debido a la irritación e inflamación que produce en la mucosa gastrointestinal. La *distribución* de fármacos

puede estar afectada en alcohólicos crónicos, ya que en ellos suelen estar disminuidos los niveles de proteínas plasmáticas. En consecuencia, para una determinada dosis, será mayor la proporción de fármaco libre en sangre, lo que provoca una potenciación de los efectos terapéuticos y secundarios. La *metabolización* de fármacos puede inhibirse por una ingesta ocasional de alcohol, por un mecanismo competitivo entre alcohol y fármacos por el SEMH. Por el contrario, en un alcohólico crónico, la metabolización de fármacos puede estar acelerada debido a la inducción del sistema microsómico hepático provocada por el alcohol, salvo que el deterioro hepático haya llegado a un nivel en el que la capacidad funcional se haya afectado negativamente. Ello se debe a que aunque el alcohol se metaboliza mayoritariamente por el sistema alcohol-deshidrogenasa, una parte del mismo es metabolizada por el SEMH. La *excreción* de fármacos está, en general, poco modificada por la ingestión de alcohol.

Interacciones de los fármacos sobre los nutrientes^{7,11,13,14}

Los efectos de los fármacos sobre la biodisponibilidad y el metabolismo de los componentes de los alimentos se debe a distintos mecanismos: a) interacciones de tipo fisicoquímico, b) cambios en la absorción de nutrientes derivados del efecto del fármaco sobre funciones fisiológicas gastrointestinales, c) cambios en la distribución, biotransformación y eliminación de nutrientes.

La administración prolongada de algunos fármacos puede inducir una malnutrición. A continuación se presentan algunos ejemplos de interacciones de los fármacos sobre la absorción y aprovechamiento de los nutrientes:

Interacciones de tipo fisicoquímico

Las sales de *calcio* administradas oralmente disminuyen la absorción de grasas, lo que puede dar lugar a esteatorrea. Las resinas intercambiadoras de iones, el EDTA-Na, la colestiramina, así como los antiácidos, disminuyen la absorción de minerales. Los antiácidos provocan degradación de vitamina B₁.

Cambios en la absorción de nutrientes derivados del efecto del fármaco sobre funciones fisiológicas gastrointestinales

Laxantes como bisacodilo y otros fármacos como metotrexato y colchicina, incrementan la motilidad gastrointestinal y pueden llegar a disminuir la absorción de nutrientes. Algunos agentes anti-infecciosos: penicilinas, tetraciclinas, cicloserina, polimixina, sulfamidas se han relacionado con dificultades para digerir lípidos y malabsorción de hidratos de carbono, vitamina B₁₂, calcio, magnesio y hierro.

Cambios en la distribución, la biotransformación y la excreción de nutrientes causados por la administración de fármacos

La mayoría de diuréticos pueden producir hipopotasemia debido a un exceso en el aclaramiento plasmático del potasio. En pacientes sometidos a tratamientos con digitálicos pueden darse complicaciones serias (arritmias), debido a que la hipopotasemia exalta los efectos tóxicos del digitálico. Los corticosteroides, además de alterar los electrolitos séricos, modifican el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos, disminuyendo la tolerancia a la glucosa y aumentando el contenido de grasa en el hígado. El ácido acetilsalicílico provoca un aumento de la tolerancia a la glucosa y puede hacer bajar las reservas de vitamina C en los glóbulos blancos. La cicloserina aumenta la excreción urinaria de vitaminas del grupo B en general y el ácido para-aminosalicílico disminuye la eliminación de la vitamina B₁₂. Algunos anticonceptivos orales y medicamentos anticonvulsivantes, como la difenilhidantoína, la primidona y el fenobarbital, interfieren en la absorción y metabolización del ácido fólico.

Un aspecto también importante a considerar son las interacciones debidas a los *principios activos de las plantas* con actividad biológica o medicinal y los fármacos^{25,26}.

Consideraciones finales

Los medicamentos y los alimentos pueden interaccionar, lo cual comporta eventuales riesgos que hay que prever y controlar. Un conocimiento lo más profundo posible de la composición real de los alimentos y de los efectos de sus componentes y de los fármacos en el mismo

sentido nos permitirá aprovechar al máximo nuestra dieta y lograr los deseables efectos terapéuticos de los medicamentos y, en definitiva, contribuir a una mejor calidad de vida

He dicho.

Referencias

1. Talbot JM, Meade BW. Effect of silicones on the absorption of anticoagulant drugs. Lancet. 1971; June 19: 1292.
2. Otero MJ, Dávila I, Domínguez-Gil A. Interacción de isoniazida con alimentos. Arch Bronconeumol. 1998; 34(4): 224.
3. Mariné A, Vidal MC, Izquierdo M, Veciana T. Aminas biógenas en alimentos: unos microcomponentes de interés múltiple. Rev Esp Nutr Comunitaria. 1995; 1 (4): 138-41.
4. McCabe-Sellers BJ, Staggs CG, Bogle ML. Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. J Food Composition Anal. 2006; 19: S58-65.
5. Bleumink GS, van Vliet ACM, van der Tholen A, Stricker BHCh. Fatal combination of moclobemide overdose and whisky. Neth J Med. 2003; 61 (3): 88-90.
6. Vidal-Carou MC, Mariné-Font A. Interacciones entre alimentos y medicamentos en las personas mayores. En: Serrano-Ríos M, Cervera-Ral P, López-Nomdedeu C, Ribera-Casado JM, Sastre-Gallego A (eds), “Guía de alimentación para personas mayores”. Madrid: Ergon. 2010; pp: 153-69.
7. Bermejo Vicedo T, Hidalgo Correas FJ, Pérez Menéndez Conde C Interacciones entre fármacos y nutrientes. En Gil A (director) “Tratado de Nutrición”, 2^a ed., Tomo IV. Madrid: Panamericana. 2010; pp: 343-66.
8. Mataix Verdú J, Matas Hoces A. Medicamentos xenobióticos y detoxificación. I. Interacciones de medicamentos con alimentos y alcohol. En Mataix Verdú J. (ed.) “Tratado de Nutrición y alimentación I. Nutrientes y alimentos”, Barcelona: Océano/Ergon. 2009; pp: 653-65.
9. Mataix Verdú J, Sierra Cinos JL. Medicamentos xenobióticos y detoxificación. II. Malnutrición inducida por xenobióticos. Detoxificación. En Mataix Verdú J (ed.) “Tratado de Nutrición y alimentación. I. Nutrientes y alimentos”. Barcelona: Océano/Ergon. 2009; pp: 667-81.

10. Utermohlen V. Dieta, nutrición e interacción de fármacos. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. (eds.) "Nutrición en salud y enfermedad", 9 ed., Vol II. México: McGraw-Hill Interamericana. 2002; pp: 1878-904.
11. Vidal Carou MC, Mariné Font A, Hernández Jover T. Nutrición y Tratamientos farmacológicos. Interacciones entre alimentos y medicamentos. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A (directores). "Tratado de Nutrición". Madrid: Díaz de Santos. 1999; pp: 543-56.
12. Vidal Carou MC, Mariné Font A. Interacciones entre los alimentos y los medicamentos y salud pública. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J (editores) "Nutrición y Salud pública". Barcelona: Masson/Elsevier. 2006; pp: 558-66.
13. Boullata JI, Armenti VT, eds. Handbook of Drug-Nutrient Interactions, 2^a ed. New York: Humana Press. 2010; pp: 821.
14. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ. Handbook of Food-Drug Interactions. Boca Raton (Florida): CRC Press. 2003; pp: 566.
15. San Miguel Sámano MT, Vargas Castrillón E, Martínez Hernández A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. An R Acad Nac Farm. 2004; 70: 147-79.
16. Azpilicueta I, Amariles P, González García L, García Jiménez E, Faus Dáder MJ. Interacciones de los medicamentos con el zumo de pomelo. El farmacéutico. 2005; 335: 128-33.
17. Pirmohamed M, 2013. Drug-grapefruit juice interactions. BMJ. 2013; 346 (jan): 9.
18. Cohen EE, Wu K, Hartford C, Kocherginsky M, Eaton KN, Zha Y, et al. Phase I Studies of Sirolimus Alone or in Combination with Pharmacokinetic Modulators in Advanced Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2012; Sep 1;18(17):4785-93.
19. Lee M, Min DI, Ku YM, Flanigan M. Effect of Grapefruit Juice on Pharmacokinetics of Microemulsion Cyclosporine in African American Subjects Compared with Caucasian Subjects: Does ethnic Difference Matter? J Clin Pharmacol. 2001; 41: 317-23.
20. Spence JD. Drug interactions with grapefruit: Whose responsibility is it to warn the public? Clin Pharmacol Ther. 1997; 61 (4): 395-400.
21. Penzac SR, Jann MW, Cold JA, Hon YY, Desai HD, Gurley BJ. Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. J Clin Pharmacol. 2001; 41(10): 1059-63.
22. Juárez M, Mariné A. Ingredientes funcionales. En Serrano-Ríos M, Mateos JA (eds) "Nutrición y alimentación. Nuevas perspectivas". Madrid: McGraw Hill / Interamericana. 2008; pp: 233-52.

23. Kirkland JB. Phytochemicals, Xenobiotic metabolism, and carcinogenesis. En Meckling KA (ed). Nutrient-Drug Interactions". Boca Raton (Florida): CRC/Taylor and Francis. 2006; pp: 63-93.
24. Hord NG, Tang Y, Bryant NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. Am J Clin Nutr. 2009; 90: 1-10.
25. Vieira MdLT, Huang SM. Botanical-Drug Interactions: A Scientific Perspective. Planta Med. 2012; 78: 1400-15.
26. Shi S, Klotz U. Drug Interactions with Herbal Medicines. Clin Pharmacokinet. 2012; 7-104.



El recién investido Académico de Honor Excmo. Sr. D. Abel Maríné Font (derecha) junto a su Padrino en el Acto el Académico Excmo. Sr. D. Joan Fernández Ballart. Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación, Madrid 9 de junio de 2010.

Actas de la Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de 2011 celebrada en Las Palmas de Gran Canaria

*en la que tuvo lugar la recepción de nuevos académicos
y la entrega de los premios Mataix 2011 de la Academia*

Académicos entrantes

Excmo. Sra. D^a. Cristina Campoy Folgoso, Académica Numeraria
Excmo. Sr. D. Pedro Betancor León, Académico Numerario

Premios Mataix 2011 de la Academia

A la Trayectoria Vital en el Campo de la Nutrición:
Dña. Magdalena Villanueva Cabrera

A la mejor Iniciativa Institucional en favor de la Nutrición:
Fundación Dieta Mediterránea

Al mejor Investigador en Nutrición Humana:
D. José María Ordovás Muñoz

A la mejor Iniciativa Privada o Empresarial en favor de la Nutrición:
José Sánchez Peñate S.A.

A la mejor Iniciativa Privada o Empresarial en favor de la Nutrición:
Coca-Cola España

*Las Palmas de Gran Canaria, Salón de Actos de la Casa de Colón,
12 de diciembre de 2011*



Casa de Colón de Las Palmas de Gran Canaria, 12 de diciembre de 2011.

Académicos participantes en la Tercera Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación junto con los Galardonados con los Premios Mataix 2011 de la Academia.

De delante a atrás y de izquierda a derecha:

Ángel Gil, Rafael Urrialde de Andrés, José María Ordovás, Pedro Betancor León, Lluís Serra Majem, Magdalena Villanueva; Cristina Campoy, Josep A. Tur, Abel Mariné, Javier Aranceta, José Sánchez-Rodríguez; Carmen Pérez Rodrigo, Rosa María Ortega; Luis Peña Quintana, Miguel Ángel Martínez González; Jordi Salas Salvadó, Gregorio Varela Moreiras y Emilio Martínez de Victoria.



Nutrición y neurodesarrollo

Discurso pronunciado por la
Excma. Sra. D^a. Cristina Campoy Folgoso

*En el acto solemne de recepción
como Académica Numeraria
en Las Palmas de Gran Canaria
a 12 de diciembre de 2011*

y

Contestación del
Excmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández
Académico Fundador

*Excmo. Sr. Presidente de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Señoras y Señores,
Compañeros y amigos todos:*

Cuando en octubre del año 1980 inicié los estudios en la Facultad de Medicina de Granada, no podría imaginar que 31 años después, me encontraría en esta tribuna leyendo el discurso de ingreso en esta docta Corporación. Mi presencia aquí no se justifica por mis méritos, insuficientes y modestos, sino por vuestra generosidad, que me permite ser recibida en el seno de esta Academia Española de la Nutrición y Ciencias de la Alimentación, y que me obliga y compromete a corresponder a vuestra confianza con la dedicación y el trabajo para cumplir las tareas que me sean encomendadas. El agradecimiento lo manifiesto en primer lugar a todos los Sres. académicos fundadores que propusieron mi candidatura.

En este momento, se hacen presentes recuerdos, añoranzas, vivencias y agradecimientos, que me hacen retroceder en el tiempo y rememorar mis primeros años de infancia y juventud. En primer lugar, de la ciudad en que nací, me crié y estudié: Granada. Esa ciudad de la Alhambra donde la vida transcurre como en un ensueño lleno de luz, agua, olores, colores y sensaciones, que te llevan a amar la vida y conforman el carácter abierto y afable de las gentes que la habitan. Granada mora, judía y cristiana, donde se transmite entremezclada la sabiduría de tres pueblos firmemente arraigados, y que han convivido en paz disfrutando de un entorno único. Infinitos son los poemas que juglares y trovadores han escrito o cantado por y para el monumento nazari, pero sirva como colofón un fragmento de un famoso poema de José Zorrilla (1817-1893), que transmite el sentir de mi ciudad:

Corriendo van por la vega
a las puertas de Granada
hasta cuarenta gomeles
y el capitán que las manda.
Al entrar en la ciudad,
parando su yegua blanca,

le dijo éste a una mujer
que entre sus brazos lloraba:

“Enjuga el llanto, cristiana
no me atormentes así,
que tengo yo, mi sultana,
un nuevo Edén para ti.

Tengo un palacio en Granada,
tengo jardines y flores,
tengo una fuente dorada
con más de cien surtidores,
y en la vega del Genil
tengo parda fortaleza,
que será reina entre mil
cuando encierre tu belleza.

Fuente de música maravillosa, poesías, leyendas y cuentos de las mil y una noches, ha sido también cuna de grandes artistas como Federico García-Lorca, Manuel de Falla o José Guerrero.

¡Ay qué trabajo me cuesta
quererte como te quiero!

Por tu amor me duele el aire,
el corazón
y el sombrero.

¿Quién me compraría a mí
este cintillo que tengo
y esta tristeza de hilo
blanco, para hacer pañuelos?

¡Ay qué trabajo me cuesta
quererte como te quiero!¹

Federico García Lorca

Pues bien, en esa ciudad crecí y estudié, y en ella se despertó la vocación por la Medicina primero y por la Pediatría después. He tenido, por tanto, la suerte de estudiar en una de las Universidades más antiguas y prestigiosas de España y deseada por miles de estudiantes de toda Europa.

Desde los comienzos de mi carrera profesional en la Universidad de Granada y en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, sentí un especial interés por la nutrición y el metabolismo infantil. Con el inestimable estímulo de mis maestros, los Profesores Juan Antonio Molina Font y Rogelio Bayés García, comencé mi andadura por este atractivo camino. Recuerdo el momento de auge del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada en el que tuve la suerte de ser acogida; fue un periodo intenso, de grandes experiencias clínicas, y también de mis inicios en la investigación compartiendo mi tiempo en Pediatría, junto a una fabulosa y estrecha colaboración con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Granada y el Laboratorio de Investigación “Mora Lara” del Hospital Clínico San Cecilio, gracias a los Profesores Jose M^a Peinado, Francisco Alba y Jesús Núñez del Carril. En estos departamentos aprendí el procedimiento y el camino de esfuerzo y dedicación que me esperaba, animándome a mí misma con los pequeños logros para poder seguir tejiendo la filigrana de Curriculum Vitae necesaria para llegar a ser Profesora Titular del Departamento de Pediatría.

En el año 1997 mi trayectoria profesional dio un vuelco tras contactar y coincidir con el Profesor Berthold Koletzko en un exitoso consorcio que culminó con la aprobación y financiación del Proyecto Europeo NUHEAL dos años más tarde. A partir de aquí se establecieron unos estrechos lazos de amistad y colaboración extraordinarios que hoy día forman parte de mi actividad profesional cotidiana.

Aunque ya tenía contacto con él anteriormente, fue también a través del Proyecto Europeo NUHEAL, en el año 2000, cuando comencé a colaborar con el Profesor Ángel Gil; esto hizo que le conociera mejor, y que hayamos entablado una excelente amistad que a buen seguro ha favorecido que hoy esté aquí, por lo que quiero públicamente agradecerle su apoyo.

Estoy orgullosa de lo que he hecho hasta ahora a pesar del largo trayecto de obstáculos y de extremo esfuerzo, y sobre todo dejando a

un lado en muchas ocasiones a los que más quiero, y que hoy no han podido acompañarme. Es por ello, que en este capítulo de agradecimientos no puedo dejar de mencionar a mis padres, de quienes recibí la educación y me inculcaron el sentido del deber, del trabajo diario, del afán de superación y del servicio a los demás, por lo que les dedico un recuerdo emocionado y agradecido. A mis hermanos que fueron determinantes en mi formación como persona, y por supuesto, a mi marido y a mis hijos. Mi marido, Valentín, es mi bastión y respaldo afectivo y siempre me apoya y facilita que alcance cualquier objetivo, y junto con mis hijos, han sido el motor que me ha dado fuerzas para seguir el camino. Por todo ello, y aunque no estén presentes, gracias.

También quiero agradecer a todas las personas, excelentes profesionales, que me están acompañando desde hace años en mi grupo de investigación (*Elena, Miguel, José Antonio, Luz, Victoria, Maite, Tania, Jole, Cristina, Juan Carlos, Mª José, Iryna, PacoPepe, Helena, Ángela, Pilar, Signe, Rosario, Inma, Flo, Victoria*), pues con su constancia, esfuerzo y buen hacer, ellos son también parte de los logros conseguidos.

He elegido el tema “Nutrición y Neurodesarrollo” pues es un tema de máxima actualidad, aún controvertido, y de gran interés social; también lo he hecho porque he pensado que con este tema podría transmitir fácilmente mi pasión por la investigación en el área materno-infantil, en la que trabajo desde hace ya muchos años.

Buscar el propio desarrollo intelectual, moral y personal es una tendencia innata del ser humano, probablemente como objetivo de la especie para progresar en la evolución. También la sociedad se orienta en este sentido y encuentra su razón de ser en su capacidad para facilitar el desarrollo de cada uno de los individuos que la integran.

Desde la época de la medicina clásica, Hipócrates y Galeno, en sus intervenciones terapéuticas, otorgaron a la nutrición un papel fundamental². A partir del desarrollo de la ciencia, la nutrición ha pasado a ser considerada un componente esencial para alcanzar y mantener la salud.

Un estudio reciente realizado en el marco del Proyecto Europeo NUTRIMENTHE, ha demostrado que la mejora del desarrollo mental y cognitivo en la infancia va a tener un enorme impacto económico en la sociedad. La instauración de programas de intervención nutricional tendrían un excelente índice coste/beneficio; con el modelo desarrollado en

este estudio, una intervención nutricional en 7.000.000 de recién nacidos que mejorara su desarrollo cognitivo, con una inversión de 2.500 €/niño, daría lugar a un incremento de un 1% de niños que accederían a un nivel superior de estudios. Esto revertiría a lo largo de su vida en 658.256 €/niño, lo que generaría un beneficio económico a la sociedad de 1,82 billones de euros. Por ello, el conseguir mejorar el desarrollo cognitivo de los niños se convierte en un problema ético de gran calado. El gran potencial económico de nuevos estudios y estrategias de intervención nutricional que mejoren el desarrollo intelectual de los niños podría ayudar a establecer políticas de actuación y de investigación que progresen en este campo, que llegaran a aplicarse a los más desfavorecidos, para que el efecto de la desnutrición y la herencia del efecto “*programming*” no los aleje aún más del desarrollo de los países industrializados, y en justicia haga posible un progreso global de la humanidad.

Programación precoz del neurodesarrollo

El proceso de desarrollo óptimo de un niño comienza desde la etapa prenatal y representa la interacción de la herencia y del medioambiente sobre el encéfalo en crecimiento. La herencia determina el potencial del niño, mientras que el entorno puede modificar el curso del desarrollo genéticamente programado. Así pues, para alcanzar un desarrollo óptimo, el entorno debe cubrir las necesidades físicas y psicológicas del niño, que van a ir variando según la edad y la fase de la vida.

Durante la vida fetal los tejidos, órganos y sistemas presentan *períodos críticos de crecimiento* (rápida división celular) y *maduración*, siendo en esos momentos especialmente vulnerables a la desnutrición fetal. Uno de los recientes avances en la comprensión de cómo los nutrientes juegan un importante papel en el neurodesarrollo, ha venido de la mano del concepto de “*programación fetal*”. La *programación fetal* es el proceso por el cual un estímulo o agresión, como puede ser la malnutrición, va a desencadenar efectos permanentes que afectan a la estructura, la fisiología y el metabolismo, y por tanto, a la función de los órganos del nuevo ser. La adaptación fetal a la situación de malnutrición intrauterina cambiará su desarrollo transformándolo hacia el “*fenotipo ahorrador*”, que si bien durante la gestación va a servir para su supervivencia, tras el nacimiento esta adaptación intrauterina va a

ser determinante en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta y en la alteración del neurodesarrollo con efectos a largo plazo.

Existe evidencia científica de que la nutrición precoz puede influir en el desarrollo mental y de la conducta del niño. La nutrición juega un papel importante favoreciendo el crecimiento estructural y funcional del cerebro humano desde la concepción, a través de la infancia, en la adolescencia y en la adultez³. La mayoría de la energía que consumimos se emplea en la propagación de potenciales de acción, seguidos por las señales postsinápticas y el mantenimiento de los potenciales en reposo⁴. Un aporte seguro de macro y micronutrientes es importante también para la síntesis de neurotransmisores (y de sus receptores y transportadores), para la renovación y mantenimiento del citoesqueleto de los axones y de las vainas de mielina, para el crecimiento de las espinas sinápticas y para mantener la plasticidad y la supervivencia neuronal³.

Los nutrientes se comportan como señales críticas que actúan directamente o mediante otros mecanismos sobre receptores en tejidos sensibles determinando la programación fetal⁵. Esta programación va a tener un efecto inmediato sobre el desarrollo estructural del cerebro, por ejemplo, a nivel de la arborización dendrítica o del crecimiento de las células gliales, con consecuencias a largo plazo.

La idea de que la dieta materna puede tener una influencia a largo plazo en el neurodesarrollo y en la inteligencia de sus hijos, tiene implicaciones muy importantes en la biología del ser humano, para la salud pública y el desarrollo de políticas específicas de actuación, así como para el desarrollo de nuevos productos, el progreso económico y la creación de riqueza.

El cerebro no se desarrolla uniformemente durante la vida fetal y neonatal. Este crecimiento tiene estadios característicos y bien definidos, tanto desde el punto de vista anatómico como bioquímico. A lo largo de la tercera semana del embarazo se forma la placa neural en la superficie del ectodermo del embrión, la primera estructura específica y exclusiva del sistema nervioso, de la que surgirán en seguida dos nuevas formaciones: el tubo neural, que originará el sistema nervioso central, y la cresta neural, que dará lugar al sistema nervioso periférico. A partir de este momento, el sistema nervioso irá perfilando nuevas estructuras e incrementando su masa. Durante nueve meses, las células madre iniciales se multiplican hasta más de 100 billones de células nerviosas y van a ir formando parte de un cerebro que pesa

alrededor de los 400 g en el momento del nacimiento. La neurogénesis alcanza su pico en las 14 semanas de gestación y a las 25 semanas prácticamente ha completado su proceso, cuando está presente el número total de neuronas adultas⁶. Hacia la mitad del embarazo las células transmisoras del impulso nervioso (neuronas) comienzan a cubrirse de una grasa denominada mielina. Este proceso, llamado mielinización, proseguirá a lo largo del primer y segundo año de edad. Posteriormente continua a buen ritmo el crecimiento de las prolongaciones neuronales (axones y dendritas) y la elaboración de interconexiones entre las células nerviosas (sinapsis).

Aunque la secuencia de crecimiento y desarrollo está guiada por la información genética, el resultado final del desarrollo cerebral está determinado por la interacción de esa información genética con factores ambientales (v.g. nutrición)⁷. El desarrollo cerebral normal depende de un adecuado curso de la gestación y de la disponibilidad de oxígeno, proteínas, energía y micronutrientes, así como la estimulación sensorial y la actividad e interacción social en la vida postnatal. La privación de alguna de las condiciones antes mencionadas, o la exposición a tóxicos como el alcohol, el tabaco o xenobióticos, a infecciones prenatales o alteraciones metabólicas (obesidad materna, diabetes gestacional, etc.), pueden ocasionar trastornos en el desarrollo normal del cerebro y cambios epigenéticos con efecto transgeneracional. La extensión del daño va a depender en gran medida del momento en que ocurre la agresión al sistema nervioso y la duración del efecto nocivo que produce⁸.

La exposición a deficiencias nutricionales durante la etapa fetal también puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de determinadas afecciones psiquiátricas como la esquizofrenia y el trastorno bipolar⁹. El cerebelo puede ser la estructura del sistema nervioso central más vulnerable a la malnutrición temprana. Algunas de las anomalías cerebelosas son irreversibles⁷.

Neurodesarrollo postnatal

Durante el período comprendido entre la concepción y el tercer año de vida posnatal, el encéfalo crece a una velocidad incomparable a cualquier otra etapa del desarrollo. A lo largo de los primeros cuatro años de vida, el cerebro continua creciendo, alcanzando el tamaño de

1.200 g, que es sólo 200 g menos de lo que pesa un cerebro adulto. Por tanto, el periodo de crecimiento y desarrollo fetal va a ser un periodo muy crítico de la vida, y el desarrollo neurológico óptimo del bebé se va a condicionar dependiendo del estado nutricional materno. Tras el nacimiento aún será crítico un aporte adecuado de nutrientes.

El desarrollo infantil temprano se subdivide en cuatro áreas de capacidades funcionales: a) Función motora gruesa; b) Función motora fina y visión; c) Habla, lenguaje y audición; d) Desarrollo social, emocional y conductual. El progreso del desarrollo dentro de cada área sigue un patrón notablemente constante en todos los niños, aunque el ritmo puede variar. La deficiencia en un área puede afectar a otras áreas, por ejemplo, una anomalía auditiva puede afectar al lenguaje, a las capacidades sociales y de comunicación y la conducta del niño.

La observación de los avances en el desarrollo del ser humano durante los primeros años de la vida es algo fascinante. Los niños adquieren habilidades funcionales a lo largo de toda la infancia que van a causar la sorpresa continua y la felicidad de sus padres y abuelos, y la preocupación cuando se retrasa la adquisición de las que corresponden a su edad; el término "*desarrollo infantil*" se utiliza para describir las habilidades que adquiere el niño desde que nace hasta que tiene cinco años. Durante este período, la movilidad o desarrollo psicomotor, el habla y el lenguaje, la comunicación y habilidades sociales, y la capacidad de independencia evolucionan rápidamente.

El desarrollo psicomotor se entiende como la capacidad del niño para elaborar reacciones motoras progresivamente más adecuadas, en respuesta a los estímulos que percibe, gracias a su dominio cada vez más preciso de la unidad funcional motora. Esta creciente destreza en los movimientos se aprecia inicialmente en la cabeza y cuello, y prosigue en dirección descendente reflejando la propia maduración neuronal. Hay una edad promedio para cada uno de los avances: *al mes devuelve la sonrisa, y sonríe de forma espontánea a los 3 meses y observa sus manos; juega con sus pies a los 4-5 meses, a los 3 meses mantiene la cabeza y la levanta activamente a los 4 meses, se apoya sobre sus antebrazos o las manos a los 3 meses; a los 6 meses permanece sentado sin apoyo y coge un cubo con toda la palma de la mano; a los 8 meses se pasa un cubo de una mano a otra sólo con algunos dedos; finalmente lo hace de forma correcta a los 12 meses; gatea a los 10 meses, al año camina como un oso sobre la suela del pie y sobre las manos o camina*

agarrado de la mano; camina solo a los 13 meses y corre a los 2 años. Dentro de cada área anatómica, el progreso motor sigue una secuencia fija. El niño no puede andar antes de aprender a sentarse, ni puede sentarse antes de dominar la musculatura del cuello.

Sin embargo, a pesar de seguir un orden fijo, la velocidad con que van apareciendo las nuevas adquisiciones puede variar de un niño a otro, en dependencia de diversos factores: la **inteligencia innata** (*cuanto más elevada, más rápido el desarrollo*), **patrones familiares** (*retrasos para empezar a andar, hablar o controlar el esfínter urinario*), **factores ambientales** (*nutrición, ausencia de una estimulación adecuada*), **factores físicos** (*sordera o hipotonía*). Además, gracias al dominio cada vez más preciso de la motricidad relacionada con la mimética, el desarrollo neurológico permitirá la expresión cada vez más detallada de los afectos y de las emociones, pasando de las expresiones generalizadas (*movimientos amplios de todo el cuerpo para manifestar alegría*) a respuestas específicas (*respuestas con cambios limitados a la mimética facial*).

Durante la edad escolar, la evolución del desarrollo se manifiesta principalmente a través del desarrollo cognitivo, el pensamiento abstracto y las capacidades de conceptualización, aunque las habilidades de desarrollo tempranas siguen madurando en cierta medida. El neurodesarrollo va a continuar perfilándose alrededor de los 15-16 años, cuando se adquiere la madurez de las funciones ejecutivas. Además, el grosor de la corteza cerebral en diferentes regiones va a ir cambiando entre los 5 y los 18 años en fases diferentes, implicando importantes regiones cerebrales relacionadas con el razonamiento, la planificación y la comunicación social. Después el cerebro sigue madurando, y se ha observado que va a mantener su plasticidad incluso durante la vida adulta, mostrando una excelente capacidad de recuperación y adaptación que van a jugar un papel muy importante en determinadas situaciones patológicas.

El niño progresará en conocimientos y adquirirá destrezas y aptitudes, produciéndose los adelantos con diferencias poco marcadas de uno a otro. Una vez completada la maduración neurológica, el niño sigue aprendiendo y continua desarrollando otros aspectos de la inteligencia, aumentando su capacidad de comprensión de la realidad y su aptitud para interaccionar con ella. Cualquier individuo dotado de buena salud y en situación familiar y social de normalidad consigue finalmente un nivel aceptable de desarrollo intelectual que le permite inte-

grarse en la sociedad, desempeñando un rol profesional, familiar y social adecuados. *La inteligencia por tanto, va a depender tanto de la herencia genética o epigenética, y del ambiente* (estimulación, salud, nutrición) *en el que se desarrolle el niño.*

Aunque en las etapas más tempranas del desarrollo el niño se comporta de una forma pasiva, más adelante el desarrollo de la inteligencia dependerá también del esfuerzo del propio individuo, que puede desarrollar más su inteligencia si hace un uso mejor de su libertad, aprovechando mejor o peor las oportunidades que se le presenten o que él mismo provoque.

Papel de la nutrición en el neurodesarrollo

La relación fisiopatológica entre nutrición y neurodesarrollo es muy compleja, y motivo de constante investigación. Pueden delimitarse tres áreas de interrelación ya claramente definidas: 1) Los extraordinarios requerimientos energéticos cerebrales, que comportan la necesidad de una ingesta calórica y una oxigenación adecuadas durante todo el neurodesarrollo, especialmente en las etapas de gestación y lactancia; 2) la alta demanda de lípidos estructurales (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga [AGPI-CL]); 3) La necesidad de una correcta función de enzimas dependientes del hierro¹⁰.

Lípidos

Excluyendo el tejido adiposo, el cerebro es el órgano del cuerpo con mayor concentración de lípidos. Cerca del 10% del peso cerebral depende de los lípidos y ellos representan alrededor del 50% del peso seco del cerebro¹¹. Los ácidos grasos esenciales deben ser suministrados en el momento oportuno que asegure el desarrollo normal y maduración del sistema nervioso. El tercer trimestre del embarazo es el período en el que el tejido cerebral experimenta la máxima diferenciación celular y una activa sinaptogénesis. Los factores genéticos (*v.g. polimorfismos de las FADS1 y FADS2, presentes en el 30% de la población*) y nutricionales desempeñan un importante papel en estos procesos¹².

La depleción prenatal y perinatal de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) puede inducir a alteraciones en el desarro-

llo de la retina y del cerebro, tanto en animales de experimentación como en seres humanos^{13,14}. También se ha observado una mejoría clínica en pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y otros trastornos disruptivos, tras añadir al tratamiento suplementos dietéticos de AGPI-CL¹⁵.

Ácido fólico

Los folatos intervienen en diferentes fases del metabolismo de nucleótidos y aminoácidos, y aportan moléculas de carbono en estos complejos y diversos procesos. También participan en la síntesis de proteínas, al actuar en el paso de homocisteína a metionina¹⁶.

La deficiencia de ácido fólico, las vitaminas B6, B12 y E, así como del ácido pantoténico, se han relacionado con los defectos del cierre del tubo neural (mielomeningocele, encefalocele y anencefalia)¹⁷. También se ha descrito que su déficit se asocia a la aparición de otras afecciones, entre estas el síndrome de Down¹⁸. Es un hecho a destacar que en aquellos grupos poblacionales en los que se ha logrado administrar dosis adecuadas de ácido fólico a las mujeres antes de la concepción, y en las etapas iniciales del embarazo, se ha comprobado la disminución significativa de los defectos del cierre del tubo neural¹⁹.

En el proyecto NUTRIMENTHE se ha demostrado que la falta de suplementación con ácido fólico durante el primer trimestre de la gestación, se relaciona con problemas de la conducta en el niño a los 18 meses. Los hijos de madres que no tomaron suplementos de ácido fólico durante el primer trimestre de la gestación tienen un alto riesgo de manifestar problemas de conducta. Los suplementos de ácido fólico protegen del desarrollo de alteraciones de la conducta tanto de internalización como de externalización de problemas²⁰. Además, los niveles de ácido fólico en la madre se asocian a una circunferencia craneal más pequeña y un diámetro transcerebelar también menor.

Aminoácidos

Un punto adicional son los aminoácidos esenciales, como el triptófano y la tirosina, básicos para la síntesis de los neurotransmisores serotonina,

dopamina, norepinefrina y epinefrina²¹. La serotonina parece desempeñar un importante rol en el desarrollo cerebral y es un posible modulador de la proliferación celular dentro del neuroepitelio. También interviene en diferentes funciones sensitivas, motoras y de memoria, en combinación con los sistemas colinérgicos. Una dieta rica en hidratos de carbono incrementa los niveles cerebrales de triptófano y serotonina y reduce la tirosina, lo cual evidencia la modulación que ejerce la dieta sobre los niveles de neurotransmisores y así podrían explicarse los cambios en el comportamiento observados en situaciones estresantes en pacientes con déficit nutricional. Existen otros neurotransmisores importantes que tienen aminoácidos como base de su formación, por ejemplo el ácido gamma-amino butírico (GABA), el glutamato y la glicina. En estos casos no se conoce con exactitud la relación de estos con la nutrición, pero diferentes autores describen por qué desempeñan un papel importante en el neurodesarrollo. Estos aminoácidos tienen un efecto neuroprotector y contribuyen a la adecuada organización cerebral^{22,23}.

La deficiencia de hierro, yodo y otros micronutrientes también van a determinar importantes alteraciones del neurodesarrollo. Siendo dos de las deficiencias más prevalentes en el mundo es nuestro deber tratar de corregirlas y evitarlas.

Desafortunadamente, en nuestro mundo la desnutrición afecta a millones de niños y repercute considerablemente en el desarrollo del sistema nervioso, en el cual provoca alteraciones estructurales y funcionales. De hecho, la desnutrición proteico-calórica materna constituye uno de los principales factores no genéticos capaces de ocasionar trastornos en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC)²⁴. La desnutrición materna durante el embarazo determina recién nacidos de bajo peso, un perímetro craneal pequeño y un menor peso cerebral, comparado con los niños nacidos a término sanos. Los recién nacidos de bajo peso van a presentar retrasos cognitivos en etapas posteriores del desarrollo²⁵. Matte y colaboradores²⁶ demostraron que el incremento de peso al nacimiento de 1.000 g se asocia a un coeficiente intelectual 4,6 puntos más alto en niños y 2,8 puntos en niñas a los 7 años de edad. Estos investigadores demostraron que el menor peso al nacimiento junto a un bajo coeficiente intelectual a los 7 años se relaciona con madres más jóvenes, bajo nivel educativo y bajo nivel socioeconómico.

Descubrimientos recientes en mamíferos apuntan a que existe un período limitado de vulnerabilidad a la malnutrición. Durante dicho

periodo el daño cerebral inducido por la malnutrición puede tener un efecto limitante del potencial de neurodesarrollo. Hasta hace pocos años se consideraba que las alteraciones provocadas por la malnutrición eran irreversibles, lo cual ha sido refutado por recientes informaciones que han mostrado que el cerebro puede tener una marcada recuperación de los daños producidos por la malnutrición temprana²⁷. Las anomalías persistentes incluyen un número reducido de dendritas corticales en las sinapsis espinales, la reducción de la mielina cerebral y el incremento de las mitocondrias en las neuronas corticales. O'Donnell y colaboradores²⁸ describen que en lactantes con malnutrición grave, se han detectado escasas espinas dendríticas y más cortas, y que las alteraciones de los neurotransmisores parecen persistir independientemente de la recuperación nutricional. Los recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado con un escaso desarrollo del perímetrocefálico van a presentar retrasos del neurodesarrollo en la etapa de lactante.

En las zonas endémicas de desnutrición proteico-energética, el uso de suplementos nutricionales a los niños durante los primeros 18 a 24 meses de vida ha ayudado a prevenir parte del retraso cognitivo causado por la pobreza extrema y la desnutrición. Mientras mayor tiempo tome esa intervención y se extienda a aspectos no solo nutricionales sino también educacionales y de salud general, se incrementan las probabilidades de recuperación²⁹. Los niños con desnutrición crónica presentan con mayor frecuencia trastornos de ansiedad, déficit de atención, déficit cognitivos, trastorno por estrés postraumático, síndrome de fatiga crónica y depresión, entre otras manifestaciones psicopatológicas³⁰.

Lactancia

Tras el nacimiento el alimento ideal es la leche materna, forma de alimentación prevista por la naturaleza para los mamíferos, y por tanto para el ser humano. La composición de la leche materna se caracteriza por su calidad y capacidad adaptativa para cada especie. Se ha comprobado que existe una correlación directa entre el contenido proteico de la leche de cada especie y la velocidad de crecimiento, el contenido en lactosa y el desarrollo cerebral, o el contenido graso y la necesidad de formar con rapidez un abundante panículo adiposo. La leche de

mujer es de muy bajo contenido proteico y elevado en lactosa, pero es que también la velocidad de crecimiento del ser humano es muy lenta, mientras que el cerebro experimenta un importante desarrollo postnatal, y por ello aporta importantes nutrientes funcionales. La composición de la leche materna va a depender del estado nutricional de la madre y de la ingesta dietética. La lactancia materna exclusiva desempeña una función vital en todos los niños, y especialmente en niños que han sufrido una malnutrición prenatal, quienes suelen beneficiarse mucho, pues de algún modo van a ir recuperando en gran medida la normalidad en las funciones cerebrales; recientemente se ha demostrado que la leche materna los protege frente al riesgo de desarrollar obesidad y otras enfermedades crónicas. Nutrientes importantes, como los ácidos grasos esenciales presentes en la leche materna desempeñan un papel clave en la recuperación y desarrollo de la normalidad cerebral³¹.

Investigaciones realizadas en niños prematuros, han demostrado que aquellos que recibieron lactancia materna exclusiva, presentaron índices de coeficiente de inteligencia ocho puntos superiores a aquellos prematuros alimentados con fórmulas infantiles³². Los niños que sufren grave desnutrición proteico-energética pueden presentar disminución del crecimiento cerebral y de la producción de neurotransmisores. Además, se afecta el proceso de mielinización nerviosa, lo cual provoca una disminución de la velocidad de conducción nerviosa. Las células más afectadas son las neuronas y las células productoras de mielina. Se puede producir degeneración axonal además de la desmielinización³³.

Todo lo anterior converge en el concepto básico de que, en todas las especies de mamíferos, la leche está adaptada a los requerimientos metabólicos y de crecimiento de las crías, y su composición está en relación con el estado de madurez del individuo en el momento del nacimiento. Pero es que la lactancia materna, además de su importancia nutricional, defensiva y madurativa, permite un desarrollo más satisfactorio de las relaciones entre la madre y su bebé. La lactancia materna favorece el establecimiento del vínculo afectivo madre-hijo muy importante para el desarrollo mental y de la conducta.

La íntima relación que se establece durante el acto de amamantar reporta unas importantes ventajas psicológicas tanto para la madre como para el niño. El vínculo se desarrolla como consecuencia de las repuestas de la madre ante las conductas innatas del niño. La lactancia al pecho le aportará al bebé la sensación de protección y seguridad

que necesita para ser una persona segura de sí misma, incidiendo así de manera positiva en la formación de su personalidad.

Tras el parto, apenas nace el bebé ya busca instintivamente el pecho de la madre, empieza a conectar con la madre a través del contacto piel a piel, las miradas y la interacción entre ambos en el momento de la lactancia. A partir del décimo día de vida, el bebé humano parece haber aprendido a reconocer el pecho de su madre y vuelve su cabeza hacia él, incluso antes del contacto. Cuando la madre amamanta a su hijo, *le da el pecho y al mismo tiempo lo tiene entre sus brazos, lo nutre, lo mira y lo acaricia*. El bebé empieza a reconocer a la persona que lo acompaña y lo cuida siempre, posteriormente mostrará preferencia por esa persona, estará contento con su compañía y se disgustará en su ausencia, éstas son las manifestaciones que indican el desarrollo del vínculo entre la madre y su hijo y el establecimiento de una verdadera relación personal. Un vínculo seguro entre la madre y el niño durante la infancia influye en su capacidad para establecer relaciones sanas a lo largo de su vida, cuando los primeros vínculos son fuertes y seguros la persona es capaz de establecer un buen desarrollo socioemocional. La baja autoestima, la vulnerabilidad al estrés y los problemas en las relaciones sociales están asociados con vínculos poco sólidos. Si las experiencias de vínculo han sido negativas y graves, el ser humano es más propenso a desarrollar trastornos psicopatológicos. Son las interacciones madre-niño las que influyen en el desarrollo socio-emocional y en la conducta actual y futura del menor.

Finalmente, me van a permitir que dedique unas palabras al niño como ser individual. Según el diccionario, un niño es una persona no adulta. Los códigos civiles definen a niños, niñas y adolescentes como incapaces, es decir sin capacidad de obrar. El concepto actual de la edad infantil queda definido claramente en la Convención sobre los Derechos del Niño, universal instrumento jurídico, incorporado al derecho internacional el 2 de septiembre de 1990, que en su artículo 1 define al niño como toda persona menor de dieciocho años.

Desde la perspectiva biológica, la infancia representa una etapa del individuo caracterizada por la inmadurez, el crecimiento físico y el desarrollo bio-psico-social, que termina al alcanzar el máximo crecimiento físico propio del adulto y la maduración física, psicológica y social suficiente para hacerle plenamente responsable de sus actos y de sus relaciones con los otros miembros de la sociedad. En compara-

ción con lo que ocurre en las demás grandes especies animales, en la especie humana la infancia se caracteriza, no sólo por ser un período de extrema vulnerabilidad, sino también por su prolongada duración. Ya en las etapas más tempranas de ese período de dependencia y debilidad se define, tanto en el orden orgánico como psicológico, el potencial de éxito y de fracaso del individuo. Como he dicho el 80% de la maduración cerebral humana se alcanza en el transcurso de los primeros 24 meses de vida, y ya a los 4 años de edad se ha completado la mitad del desarrollo intelectual de la persona; no obstante, el neurorodesarrollo es un proceso encadenado en su evolución, que depende de lo que haya ocurrido incluso antes de nacer, y que hoy día sabemos no finaliza ni siquiera durante la vida adulta. Todo esto conduce a la lógica conclusión de que al niño se le debe considerar, si se me permite la expresión, como “especie separada”, como grupo biológico diferenciado, al cual los adultos y la sociedad organizada deben dedicar los máximos cuidados y atención para permitir la evolución óptima del ser humano de forma individual y en su conjunto.

Dado que todavía hay personas que matan, pegan, y utilizan sexualmente a los niños, habrá que admitir que muchos padres parecen haberse quedado “detenidos” en modelos históricos anteriores. No conviene olvidar que los niños se forman al calor de las actitudes de los adultos, y si éstas no son las adecuadas ejercerán una influencia nociva sobre el niño. El ser niño, en muchas sociedades de nuestro mundo actual no es fácil. A veces el mismo lenguaje que utilizamos pone al descubierto que para referirnos a los menores usamos el verbo ser (enfermizo, malo, nervioso, inquieto, travieso), mientras que para el adulto utilizamos el verbo estar. El menor es un objeto al que le pasan cosas, mientras el adulto es un sujeto que pasa por las cosas. Por otra parte, el espejismo del denominado estado de bienestar, puede hacernos olvidar que toda sociedad rica alberga en su seno a niños pobres que, por sus circunstancias, tienen una peor nutrición, un mayor número de infecciones y accidentes, y mayor índice de morbilidad y mortalidad.

La infancia constituye, probablemente, la parte más importante y desde luego más sensible de la sociedad, de cuya salud y normal desarrollo bio-psicosocial va a depender en gran medida el futuro de la humanidad, por ello, debe ser nuestro objetivo y deber proteger su crecimiento y desarrollo más óptimos y garantizar su felicidad.

He dicho.

Referencias

1. Libro de Poemas de Federico García Lorca. Andaluzas: Es verdad.
2. Bolet-Astoviza M. Aspectos de la historia del descubrimiento de algunas vitaminas. Rev Cubana Med Gen Integr [serie en Internet]. 2004; 20(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol20_4_04/mgi12404.htm
3. Paus T. A primer for brain imaging: a tool for evidence-based studies of nutrition? Nutr Rev. 2010; 68(Suppl. 1): S29–S37.
4. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21: 1133–45.
5. Benton D. Neurodevelopment and neurodegeneration: Are there critical stages for nutritional intervention? Nutr Rev. 2010; 68(Suppl): S6-10.
6. Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development. Indian J Pediatr. 2004; 71(1): 59-62.
7. Ropper AH, Brown RH. Normal development and deviations in development of the Nervous System. En: Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th. Ed. Chapter 28. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005; pp. 493-518.
8. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. J Nutr. 1995; 125: 2212S-20S.
9. Saugstad LF. From superior adaptation and function to brain dysfunction: the neglect of epigenetic factors. Nutr Health. 2004; 18(1): 3-27.
10. Sanjurjo Crespo P. Nutrición infantil y salud mental en el niño y en el adulto. Acta Pediatr Esp. 2008; 66(8): 399-408.
11. Bourre JM. Omega-3 fatty acids in psychiatry. Med Sci. 2005; 21(2): 216-21.
12. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DA, Wildeman JA, Tjoonk HM, van der Heide JC, Boersma ER, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. Am J Clin Nutr. 2003; 78(2): 313-8.
13. Tam O, Innis SM. Dietary polyunsaturated fatty acids in gestation alter cortical phospholipids, fatty acids and phosphatidylserine synthesis. Dev Neurosci. 2006; 28: 222-9.
14. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. J Nutr. 2007; 137: 855-9.
15. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. Lipids. 2003; 38: 1007-21.
16. Russinyol Fonte G, Blanco Pereira ME, Almeida Campos S. Redescubrien-

- do al ácido fólico. Rev Médica Electrónica [serie en Internet]. 2006; 28(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol3%202006/tema09.htm>
17. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid. A public-health challenge. Lancet. 2006; 367: 1357-61.
 18. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2004; 125(1): 12-21.
 19. Berry RJ. Prevention of neural tube defects with folic acid. New Engl J Med. 2004; 341(20): 1485-90
 20. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EA, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. Br J Nutr. 2010; 103: 445-52
 21. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. J Nutr Health Aging. 2006; 10(5): 386-99.
 22. Golubchik P, Lewis M, Maayan R, Sever J, Strous R, Weizman A. Neurosteroids in child and adolescent psychopathology. Eur Neuropsychopharmacol. 2007; 17(3): 157-64.
 23. Hüppi PS, Barnes PD. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the newborn brain. Clin Perinatol. 1997; 24 (3): 693-723.
 24. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Eirís-Puñal J. Efecto neuroprotector de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo. Rev Neurol. 2007; 44(Supl 3): S1-10.
 25. Bourre JM. The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements. Rev Neurol (Paris). 2004; 160(8-9): 767-92.
 26. Matte TD, Bresnahan M, Begg MD, Susser E. Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. BMJ. 2001; 323(7308): 310-4.
 27. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. Am J Clin Nutr. 2007; 85(2): 614S-20S.
 28. O'Donnell AM, Grippo B. Malnutrition, environment and children's development. Vertex. 2004; 15(56): 130-5.
 29. WHO. Technical Report Series 916. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. "Fetal development and the maternal environment". Geneva; 2003.

30. Kajantie E. Fetal origins of stress-related adult disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1083: 11-27.
31. Carney MWP. Neuropsychiatric disorders associated with nutritional deficiencies. *CNS Drugs.* 1995; 3: 279.
32. Díaz-Arguelles Ramírez-Corría, V. Deficiencia de ácidos grasos esenciales en el feto y en el recién nacido pretérmino. *Rev Cubana Pediatr.* 2001; 73(1): 43-50.
33. Birch HG, Pineiro C, Alcade E. Relation of kwashiorkor in early childhood and intelligence at school age. *Pediatr Res.* 1971; 5: 579.



La Excm. Sra. D. Cristina Campoy Folgoso tras su investidura como Académica Numeraria junto a su Padrino en el Acto el Excmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández.

Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación,
Las Palmas de Gran Canaria, 12 de diciembre de 2011.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académica Numeraria de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de la
Excma. Sra. D^a. Cristina Campoy Folgoso**

**a cargo del Académico Fundador
Excmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández**

*En la Sesión Anual de la Academia celebrada
en Las Palmas de Gran Canaria a 12 de diciembre de 2011*

Cristina Campoy es Profesora titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Directora del Grupo de Excelencia PAI CTS-187 de la Junta de Andalucía sobre “Nutrición y metabolismo” en Pediatría y del Centro para la Investigación Pediátrica Euristikos, del Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada. Asimismo, forma parte del Instituto de Neurociencias de esa misma Universidad. Además, es responsable del área pediátrica de la red del FIS de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), miembro del Comité de Nutrición de la ESPGHAN, y Secretaria General de la *Early Nutrition Academy*. Por otra parte, en el ámbito docente es coordinadora general del Máster interuniversitario sobre “Factores genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo” (NUTRENVIGEN) y del programa de doctorado del mismo nombre.

La Dra. Campoy inició sus estudios de Medicina en 1980. Lo que poca gente sabe es que por esa fecha, con tan sólo 18 años, había finalizado ya sus estudios superiores de música y guitarra clásica en el Real Conservatorio de Granada. Terminó sus estudios de Medicina en 1986 y en los años siguientes inició una brillante carrera investigadora de la mano del ilustre pediatra Prof. Juan Antonio Molina Font, con el apoyo constante del Dr. Rogelio Bayés, completando su entrenamiento como neonatóloga y realizando un Máster de Endocrinología Pediátrica y Nutrición. Durante los tres años siguientes a su licencia-

tura finalizó su tesis doctoral relacionada con el estado de defensa antioxidante no enzimático y el perfil lipídico en el periodo perinatal.

Sus campos de investigación se relacionan con la denominada “programación nutricional temprana” y los efectos de determinados nutrientes, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3, sobre el neurodesarrollo en la infancia. Asimismo, en el campo del desarrollo y de la innovación ha colaborado con diferentes empresas en el diseño y mejora de fórmulas lácteas infantiles.

Su proyección internacional en el campo de la Nutrición surge con su participación en 1999 en el Proyecto europeo NUHEAL (*Nutraceutical for Healthy Life*) del FP5, dirigido por el Prof. Bert Koletzko de la Universidad de Munich, como coordinadora de la Universidad de Granada y en el que yo mismo también tuve el honor de compartir desvelos y alegrías; en este proyecto participaron más de 90 investigadores de 14 instituciones diferentes.

La Dra. Campoy ha intervenido en más de 20 proyectos nacionales e internacionales, pero es especialmente destacable su labor como coordinadora principal del proyecto europeo NUTRIMENTHE del FP7, dedicado a evaluar el efecto de la dieta sobre la capacidad mental en niños, y del proyecto de excelencia de la Junta de Andalucía PREOBE en el que estudia el papel de la nutrición y de la genética materna en la programación y el desarrollo del tejido adiposo fetal. Asimismo, es coordinadora del grupo de la Universidad de Granada del Proyecto europeo EARNEST, dirigido por el Prof. Koletzko, dedicado a la investigación de la “Programación temprana y sus efectos a largo plazo” en el que participan más de 300 investigadores de varios países. Ha publicado más de 100 artículos científicos y 65 capítulos de libros, siendo editora de 4 de ellos. Asimismo, es autora de una patente de desarrollo y ha dirigido 25 tesis doctorales.

A pesar de su juventud ha recibido numerosos premios y reconocimientos de los que destacaría el Young Investigation Award del ESPGHAN World Congress, Paris, 2004, y el 1st Leonardo Da Vinci Price, Mästrich de 2005: Innovative Education Project. Project nº 32. Es, por supuesto, miembro activo de varias sociedades nacionales e internacionales relacionadas con la pediatría y la nutrición.

Quisiera destacar su tesón y entusiasmo por las tareas universitarias, especialmente por la investigación, lo que le ha llevado a su posición actual, no sin dejar claro las vicisitudes y dificultades por las que

ha tenido que pasar en un Departamento en el que se ha visto como excepcional y quizás con “malos ojos” que una mujer de valor tuviese capacidad de liderazgo. Desgraciadamente, eso ha sido así, pero la Prof. Campoy ha sabido sobreponerse e imponerse a base de dedicación y empuje, especialmente ayudando a los jóvenes a participar en las tareas investigadoras.

Para Cristina Campoy vivir y desarrollar su trabajo en la ciudad que la vio nacer es un privilegio. Vivir, como ella vive en el Realejo es vivir cerca del agua y de la música que la embarga.

Como decía Lorca:

El sonido del agua es como un polvo viejo
que cubre tus almenas, tus bosques, tus jardines,
agua muerta que es sangre de tus torres heridas,
agua que es toda el alma de mil nieblas fundidas
que convierte a las piedras en lirios y jazmines.

Cristina es sempiterna viajera, muchos de los viajes condicionados por su trabajo internacional

Y en sus viajes piensa como en la Habanera imposible..., de Carlos Cano:

Granada, no tengas pena
de que el mundo sea tan grande,
de que el mar sea tan inmenso.

Y mientras tanto, como en los versos de Lorca, también granaíno Federico García Lorca:

Empieza el llanto de la guitarra.
Llora como el viento sobre la nevada.
Es inútil callarla.
Es imposible callarla.

He dicho.

Actas de la Sesión Extraordinaria de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de 2012 celebrada en Cádiz

con motivo del

IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

*en el “Bicentenario de la Constitución Española
de Cádiz 1812”*

Durante la misma tuvo lugar la ceremonia de ingreso del
Excmo. Sr. D. Benjamín Caballero Villalba
como Académico Numerario

y el Homenaje *In Memoriam* al
Excmo. Sr. D. Gregorio Varela Mosquera
y a la
Excma. Sra. D^a. Olga Moreiras Tuny,
Académica Honoraria,

bajo la presidencia de la Muy Ilma. Sra. Alcaldesa de Cádiz,
D^a. Teófila Martínez Sáiz

*Salón de Plenos del Ayuntamiento de Cádiz,
7 de noviembre de 2012*



Ayuntamiento de Cádiz, 7 de noviembre de 2012.

Académicos participantes en la Sesión Extraordinaria de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación, junto al Académico entrante
Excmo. Sr. D. Benjamín Caballero.

De izquierda a derecha y de delante a atrás:

Jordi Salas Salvadó, Carmen Pérez Rodrigo, Javier Aranceta,
Emilio Martínez de Victoria, Ángel Gil, Josep A. Tur; Cristina Campoy,
Lluís Serra Majem, Benjamín Caballero y señora,
Bruno M. García de León, Teniente de Alcaldesa del Ilmo. Ayuntamiento de Cádiz
y Gregorio Varela Moreiras.



Del déficit al exceso: la evolución del tamaño corporal de la raza humana y la epidemia global de obesidad

**Discurso pronunciado por el
Excmo. Sr. D. Benjamín Caballero Villalba**

*En el acto solemne de recepción
como Académico Numerario
en Cádiz a 7 de noviembre de 2012*

y

**Contestación del
Excmo. Sr. D. Javier Aranceta Bartrina
Académico Fundador**

Distinguidos Académicos, colegas y amigos:

Es un enorme placer estar aquí con ustedes y recibir un honor tan grande como es el de ser miembro de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación. En los últimos 15 años, he visitado España más frecuentemente que cualquier otro país del mundo, incluyendo a mi país natal, Argentina. He tenido el privilegio de dialogar y colaborar con distinguidos científicos, algunos de ellos ilustres académicos presentes aquí, y de ser testigo de su tenaz esfuerzo en promover el conocimiento científico y su divulgación al público en España. De ahí que sea para mí especialmente gratificante recibir este honor de mis colegas españoles.

Para mi presentación he buscado un tópico que sintetice más de 20 años de mi trabajo científico, y lo he encontrado sin dificultad: se trata del tamaño corporal humano. Comencé mi carrera científica trabajando en desnutrición infantil, en el INCAP de Guatemala, histórica institución fundada por Nevin Scrimshaw, y que por muchos años fue líder en el estudio de deficiencias nutricionales. En ese contexto, nuestra preocupación era, obviamente, el déficit en el tamaño corporal de los niños desnutridos, y de cómo restaurar un tamaño corporal adecuado para la edad del niño. Años después, comencé a interesarme en el polo opuesto, la obesidad, y a estudiar los notables cambios metabólicos que ocurren cuando una persona comienza a acumular exceso de peso. Cabe mencionar que no cambié un interés por otro, sino que por alguna razón mantuve mi interés científico en ambos lados del problema, o sea el estudio tanto del déficit como del exceso de peso corporal.

Por esos devenires de la historia, años después esa combinación de sub- y sobrenutrición emergió como una novedosa área de investigación en salud global. El surgimiento de lo que se dio en llamar la transición nutricional en el mundo en desarrollo¹ puso de relieve el complejo problema de salud pública creado por la presencia combinada de sub- y sobrenutrición en una comunidad². Actualmente, uno de los problemas de salud pública más relevantes en el mundo en desarrollo es dicha combinación entre subnutrición en la infancia y sobrepeso en jóvenes y adultos.

El déficit de peso

La subnutrición continúa siendo un problema de salud pública en muchos países en desarrollo. Existen casi 20 millones de niños con subnutrición severa, de los cuales más de una tercera parte morirá cada año³. El factor subyacente más evidente es la pobreza extrema: casi la mitad de la población mundial subsiste con menos de 2\$ US por día. El déficit de peso es un problema transgeneracional, creando un ciclo inexorable de subnutrición de la mujer en edad reproductiva, déficit gestacional con retraso del crecimiento intrauterino, y bajo peso al nacer. La combinación de un estado inmune subóptimo secundario a desnutrición con un ambiente altamente contaminado lleva a infecciones frecuentes en los primeros años de vida. El resultado es una elevada morbi-mortalidad por enfermedades infecciosas que usualmente son de curso leve o moderado en niños bien nutridos.

El exceso de peso

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en países pobres ha ido aumentando paulatinamente en las últimas décadas, no reemplazando sino superponiéndose al problema del déficit de peso. Ambas situaciones coexisten no sólo en el mismo país, sino hasta en la misma familia⁴. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, existen más de mil millones de personas en el mundo con exceso de peso, la mayoría de ellas en países en desarrollo. La obesidad es responsable de casi el 8% de las muertes anualmente, y a través de sus complicaciones, como diabetes y enfermedad cardiovascular, es causa indirecta del deterioro de la calidad de vida de millones de personas³. Sin lugar a dudas, el exceso de peso se ha transformado en el problema de salud pública más importante del mundo en desarrollo. El informe de la OMS sobre Salud Global de 2010 concluye que “a nivel global, el sobrepeso y la obesidad causan más muertes que el déficit de peso”⁵.

En adultos, el exceso de energía metabólica se almacena como grasa corporal, por lo que la ganancia de peso consiste principalmente en aumento del tejido adiposo. El sistema humano de regulación metabólica es notablemente sensible a este aumento de grasa corporal, y responde rápidamente reduciendo la respuesta a la hormona insulina.

Esta reacción puede ser compensada inicialmente por un aumento en la liberación de insulina desde las células beta en el páncreas. De hecho, esta situación puede mantenerse estable por años, y la mayoría de los individuos con obesidad pueden vivir, usualmente sin saberlo, con resistencia moderada a la insulina y altos niveles circulantes de insulina. En estos casos, la glucemia y el test de tolerancia a la glucosa son habitualmente normales. Inicialmente, estos cambios son usualmente reversibles. Pero eventualmente, las células beta de algunos individuos no serán capaces de sostener la alta producción de insulina ante una resistencia a la hormona que aumente constantemente, y el resultado será hiperglucemia y diabetes tipo 2. Los factores más importantes que determinan quiénes pasarán de la resistencia a la insulina compensada a la descompensación y la diabetes son los genéticos, la dieta y la actividad física. Estos dos últimos son ciertamente modificables, y constituyen la base fundamental de la prevención de la obesidad y la diabetes tipo 2.

La transición nutricional

Durante siglos, la humanidad centró sus esfuerzos en cuanto a alimentación a evitar la hambruna y asegurar un tamaño corporal capaz de sustentar un mínimo de productividad y de competencia en el combate. Datos de índice de masa corporal (IMC=peso Kg/ estatura m²) en poblaciones “bien nutridas” de Europa en el siglo XVIII muestran una media de apenas 17, por debajo de lo que hoy sería el mínimo compatible con salud, que es entre 18,5 y 25⁶. Han sido necesarios más de dos siglos de avances en alimentación y medio ambiente para elevar progresivamente el tamaño corporal humano hacia el rango considerado saludable. Sin embargo, el IMC ha continuado su incremento más allá de lo deseable, y actualmente muchos países desarrollados tiene una media por encima de 25 en su población adulta. Alrededor del año 2000, la humanidad cruzó una especie de hito, cuando el número de habitantes con exceso de peso superó, por primera vez en la historia, al de los que tienen déficit de peso⁷.

El proceso que ha ido causando el aumento progresivo del peso corporal en la población mundial, especialmente en países en desarrollo, se ha dado en llamar transición nutricional. Se trata de una serie de

factores actuando a nivel económico, social, y biológico. Los factores más importantes son la globalización de la producción y distribución de alimentos, la urbanización, y la continua reducción en el gasto energético diario.

Dieta

La globalización de la producción y distribución de alimentos ha determinado un aumento progresivo en la disponibilidad de calorías en medios urbanos de países en desarrollo. El patrón de consumo alimentario típico se caracteriza por una importante contribución de aceites vegetales e hidratos de carbono refinados, y una reducción en el consumo de cereales y vegetales⁸. El consumo de alimentos procesados, muchos de los cuales son de alta densidad energética pero de menor valor nutricional, es usualmente elevado. Por ejemplo, más del 40% de la producción de alimentos procesados se comercializa en países en desarrollo. Igualmente notable es el continuo incremento global en el consumo de bebidas azucaradas, que puede representar casi un 20% de las calorías diarias^{9,10}. El modo de adquisición de alimentos también ha ido cambiando, con el advenimiento de los supermercados, que ya representan, en países en desarrollo con alto grado de urbanización, la fuente de más del 50% de las calorías consumidas diariamente⁸. Aunque el impacto específico de este fenómeno en la calidad de la dieta debe ser estudiado en profundidad, datos disponibles sugieren que en el contexto de países en desarrollo una mayor dependencia de supermercados puede asociarse con una reducción en el índice de calidad alimentaria¹¹. Finalmente, la proporción de calorías diarias consumidas fuera del hogar ha aumentado progresivamente, lo que usualmente conlleva un detrimento de la calidad de la ingesta¹².

Inactividad física

Un determinante fundamental del nivel de actividad física cotidiano es el grado de urbanización de una comunidad¹³. La urbanización conlleva por un lado la presencia predominante de actividades laborales sedentarias, principalmente en el área de servicios (bancos, agencias,

etc.). Aún trabajos de baja remuneración, como vendedores callejeros, pasan largas horas sentados o con un mínimo de gasto energético.

El transporte mecanizado es otro factor que reduce las oportunidades de gastar calorías caminando. Asimismo, la automatización en la producción ha eliminado la mayoría de las labores que requerían un alto grado de esfuerzo físico y por ende de gasto energético. El tiempo de ocio es frecuentemente utilizado en esparcimientos de tipo sedentario, como mirar televisión, uso del ordenador, etc. Todos estos factores combinados resultan en un gasto energético demasiado bajo en relación al consumo diario de calorías¹⁴. Este plus de calorías no tiene otro destino que su almacenamiento como grasa corporal, con la consiguiente ganancia (involuntaria) de peso.

Patrón de crecimiento a edad temprana y exceso de peso

Observaciones epidemiológicas en poblaciones que han padecido limitación del crecimiento durante la vida fetal o postnatal (primeros 2 años de vida) muestran que dicha condición se asocia con un aumento del riesgo de exceso de peso y de otras enfermedades crónicas en la adolescencia o la vida adulta. Este fenómeno se dio en llamar la 'hipótesis de (David) Barker', quien identificó esta relación entre bajo peso al nacer y enfermedad cardiovascular del adulto en poblaciones de Southampton¹⁵. Otras observaciones similares surgieron del seguimiento de las víctimas de la hambruna de Holanda, durante la Segunda Guerra Mundial¹⁶. Los recién nacidos de madres expuestas a la restricción calórica durante el embarazo presentaban menor tamaño corporal al nacer, y más incidencia de diabetes, enfermedad cardiovascular y respiratoria en edad adulta. Los mecanismos de esta asociación han sido estudiados en modelos animales, lo que mostraron que la restricción energética del feto, si se produce en momentos críticos del desarrollo, puede causar una adaptación de las vías metabólicas relacionadas con la bioenergética celular que serán irreversibles. Aunque esta adaptación puede ser beneficiosa en el corto plazo, ya que optimiza el aprovechamiento de la escasa energía disponible, puede ser negativa años después si el individuo se encuentra en un ambiente con amplia disponibilidad de energía².

El fenómeno del retraso del crecimiento temprano como riesgo de obesidad en edad adulta no se limita al retraso durante el período intrauterino o postnatal temprano. En observaciones reportadas hace más de 40 años por Edid y colaboradores ya se describió que los niños con crecimiento rápido durante los primeros 12 meses de edad presentaban mayor incidencia de obesidad a los 7-8 años de edad¹⁷. Estas observaciones han sido confirmadas en varias cohortes, demostrando además que dicha asociación entre velocidad de crecimiento en el primer año de vida y riesgo de obesidad años después es independiente del peso al nacer y del peso alcanzado a los 12 meses¹⁸. Se trata al parecer de un fenómeno asociado a la velocidad del crecimiento en una fase crítica del crecimiento humano, donde el tamaño corporal se triplica en pocos meses. Esto es obviamente de gran importancia para los países en desarrollo, donde millones de niños nacen con déficit de peso corporal (bajo peso al nacer), o adquieren dicho déficit en los primeros meses de vida debido a infecciones reiteradas. El objetivo de la rehabilitación nutricional de estos niños continúa siendo el lograr una velocidad de crecimiento mayor de la normal (el crecimiento de recuperación, o “*catch-up growth*”) para permitirles recuperar el tamaño corporal normal. De acuerdo a los estudios mencionados, estos niños rehabilitados terminarían con un mayor riesgo de obesidad futura. Se ha planteado que el riesgo de una velocidad de crecimiento excesiva aumenta con la edad, por lo que se postula una “ventana” de tiempo para recuperar a estos niños sin afectar su riesgo de enfermedad futura¹⁹.

Factores genéticos y epigenéticos

Se conocen actualmente cientos de genes relacionados con el balance energético, y la bioenergética a nivel celular. En el contexto de la epidemia global de obesidad, que avanza predominantemente en países en desarrollo, parece evidente que los factores determinantes son los cambios ambientales, socio-económicos, y de la cadena alimentaria. Sin embargo, genes que regulan la respuesta individual a la ingesta calórica o a alimentos específicos juegan sin duda un rol importante. Se ha especulado que el rápido cambio en el perfil de alimentos disponibles en el mundo en desarrollo no ha permitido la adaptación metabólica gradual, y ha llevado a una respuesta incompleta o inapropiada

en cuanto a la preservación del balance energético. Dado que la habilidad de responder a este tipo de cambios rápidos en la cantidad y tipo de fuentes de energía es esencialmente condicionada por el perfil genético de cada individuo, el estudio de los genotipos prevalentes en poblaciones particularmente vulnerables al exceso de peso es fundamental.

Entre los estudios recientes con más relevancia para la epidemia global de obesidad, destacaremos unos pocos que han demostrado la importancia del polimorfismo genético en determinar la respuesta a dietas determinadas. Corella y colaboradores han mostrado recientemente que el genotipo APOA2 CC resulta en una intensa respuesta al consumo de grasa dietética, llevando al aumento del IMC²⁰. Esta interacción genotipo-dieta puede tener relevancia global, ya que ha sido demostrada en diversos grupos étnicos, como las cohortes de Framingham y Boston-Puerto Rico. Otro hallazgo significativo en términos de la adaptación a cambios alimentarios surgió del estudio PREDIMED, donde se demostró que los portadores del alelo *Pro12Ala* del gen PPARδ presentaban mayor acumulación de grasa corporal en la región abdominal. Aún más importante es el hecho de que la expresión fenotípica de dicho genotipo puede ser modificada por el consumo de una dieta de tipo mediterráneo²¹.

Tamaño corporal y patrones de morbi-mortalidad

El patrón de enfermedad y mortalidad global está sufriendo cambios dramáticos, de un perfil caracterizado por elevada mortalidad infantil por causas infecciosas, a uno en el que predominan las enfermedades crónicas del adulto, principalmente cardiovasculares²². Consistentemente con esto, los factores de riesgo han ido cambiando en el mismo sentido. Por ejemplo, el déficit de peso en la infancia, que era el factor de riesgo número uno en 1990, ha pasado a número 10 en 2010, superado por elevada presión arterial, elevado IMC, y otros²³.

Desde una perspectiva histórica, esto indica que el progreso en reducir la mortalidad infantil y el déficit de tamaño corporal a edad temprana puede ser anulado por el aumento en la obesidad y enfermedades asociadas a edades posteriores. Debido a que estas condiciones, como el exceso de peso y la presión arterial elevada no conllevan un riesgo inmediato (como es el caso de muchas enfermedades infecciosas

de la niñez), atraen poco interés de los líderes políticos responsables por la salud pública. Pero sin duda su impacto en la calidad de vida, la productividad y el costo de la salud pública es enorme.

Resumen

La raza humana ha recorrido un camino extraordinario para asegurar su alimentación adecuada y su supervivencia. Pero hacia fines del siglo XX, este esfuerzo por asegurar el acceso adecuado a alimentos comenzó a tener efectos negativos en la salud, principalmente causado por un aumento excesivo del peso corporal en un gran segmento de la población mundial. En mucho países en vías de desarrollo, la aparición de poblaciones con exceso de peso se combina con la persistencia del déficit de peso, sobre todo a edades tempranas. Estos dos fenómenos no son sólo concurrentes, sino que están correlacionados biológicamente, ya que el déficit de peso en la vida intrauterina o postnatal temprana constituye un factor de riesgo para adquirir exceso de peso en años subsiguientes. Más arriba hemos puntualizado los factores más importantes relacionados con la epidemia de obesidad en países en desarrollo. Muchos de ellos son factores modificables, y tienen que ver con la producción y distribución y tipo de alimentos, la manera en que organizamos nuestro entorno ambiental (edificios, parques, transporte) y condiciones de trabajo. Es evidente que la única respuesta efectiva y sostenible a la epidemia de obesidad es el modificar estos factores ambientales, y crear un entorno que promueva y facilite el cambio de conductas individuales hacia un estilo de vida saludable.

Muchas gracias.

He dicho.

Referencias

1. Caballero B, Popkin BM. The Nutrition Transition: Diet and Disease in the Developing World. London: Academic Press, 2002.
2. Caballero B. Obesity as a consequence of undernutrition. J Pediatr. 2006; 149: S97-S9.

3. Organization WH. World Health Report. Geneva: Organization WH, 2010.
4. Caballero B. A nutrition paradox-underweight and obesity in developing countries. *N Eng J Med.* 2005; 352(15): 1514-6.
5. Organization WH. Global Health Risks. Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Geneva: WHO, 2009.
6. Fogel RW, Engerman SL, Gallman RE. Nutrition and the decline in mortality since 1700: Some preliminary findings. *Long-Term Factors in American Economic Growth.* Chicago: University of Chicago Press. 1986; pp: 439-555.
7. Gardner G, Halweil B. Overfed and Underfed: The Global Epidemic of Malnutrition. Washington, D.C.: Institute W, 2000.
8. USDA/ARS. The Expansion of Modern Grocery Retailing and Trade in Developing Countries: USDA, 2011.
9. Barquera S, Campirano F, Bonvecchio A, Hernández-Barrera L, Rivera JA, Popkin BM. Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. *Nutr J.* 2010; 9: 47.
10. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transiting from under- to overweight. *J Nutr.* 2001; 131(3): 893S-9S.
11. Asfaw A. Does supermarket purchase affect the dietary practices of households? Some empirical evidence from Guatemala. *Dev Policy Rev.* 2008; 26(2): 16.
12. USDA/ERS. How Foods Away From Home Affects Children's Diet Quality, 2010.
13. Caballero B, Rubinstein S. Environmental factors affecting nutritional status in urban areas of developing countries. *Arch Latinoam Nutr.* 1997; 47: 3-8.
14. Monda KL, Adair LS, Zhai F, Popkin BM. Longitudinal relationships between occupational and domestic physical activity patterns and body weight in China. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(11): 1318-25.
15. Barker DJP. The effects of nutrition of the fetus and neonate on cardiovascular disease in later life. *Proc Nutr Soc.* 1992; 51: 135-44.
16. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res.* 2001; 4(5): 293-8.
17. Eid EE. Follow-up study of physical growth of children who had excessive weight gain in first six months of life. *BMJ.* 1970; 2(5701): 74-6.
18. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics.* 2002; 109(2): 194-9.

19. Victora CG, de Onis M, Hallal PC, Blössner M, Shrimpton R. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010; 125(3): e473-80.
20. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med*. 2009; 169(20): 1897-906.
21. Razquin C, Alfredo Martinez J, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Santos JM, Martí A. The Mediterranean diet protects against waist circumference enlargement in 12Ala carriers for the PPARgamma gene: 2 years' follow-up of 774 subjects at high cardiovascular risk. *Br J Nutr*. 2009; 102(5): 672-9.
22. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380(9859): 2095-128.
23. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380(9859): 2224-60.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académico Numerario de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación del
Excmo. Sr. D. Benjamín Caballero Villalba**

**a cargo del Académico Fundador
Excmo. Sr. D. Javier Aranceta Bartrina**

*En la Sesión Extraordinaria de la Academia celebrada
en Cádiz a 7 de noviembre de 2012*

Distinguidos Académicos, estimados amigos,

Es para mí un honor compartir con todos ustedes este momento tan especial en el que asistimos a la sesión solemne de ingreso como Académico Numerario del insigne médico el Dr. Benjamín Caballero.

Conocí personalmente al Dr. Caballero en uno de sus viajes a España con motivo de su colaboración docente con la Escuela Nacional de Sanidad en Madrid. A finales de los años noventa tuve ocasión de invitarle a impartir la lección de clausura del Máster de Gerontología de la Universidad de Deusto lo que supuso un mayor grado de acercamiento a su persona y a su dimensión científica.

En años posteriores hemos coincidido en distintos eventos internacionales y también en algún foro de nutrición celebrado en España. La figura del Dr. Caballero en cualquier encuentro es la de una persona trabajando discretamente con su portátil en los receses de las sesiones científicas o en el salón del hotel. Sus conferencias son sencillamente magníficas. Unidas la sabiduría, experiencia y sus cualidades docentes y donde siempre se aprecia mucho trabajo acumulado.

Como exige la ocasión pasaré a resumir unas leves pinceladas de su extenso *curriculum vitae*.

El Dr. Benjamín Caballero completó sus estudios de medicina en la Universidad de Buenos Aires obteniendo posteriormente un Máster en

Bioquímica Nutricional y un doctorado (PhD) en regulación neuroendocrina, en el *Massachusetts Institute of Technology* en Cambridge, Estados Unidos.

Completó su formación clínica en el área de Nutrición y Metabolismo en la *Harvard Medical School*. En 1980 obtiene la *United Nations University Fellow* y en 1983 la *National Institutes of Health (USA) Fellow*.

Inició su carrera académica como profesor de pediatría en Harvard, donde dirigió la Unidad de Nutrición del *Boston Children's Hospital*, y como investigador en el *Massachusetts Institute of Technology*, donde fue Director Asociado de su Centro de Investigaciones Clínicas.

En 1991 se trasladó a Baltimore para fundar y dirigir el Centro de Nutrición Humana de la Universidad Johns Hopkins.

Puede acreditar más de 25 años de experiencia como académico, investigador y líder en el área de la salud y la nutrición en el mundo en desarrollo con numerosos proyectos de cooperación internacional en países como Cuba, Zambia, China y Rusia.

Ha desarrollado su labor investigadora y docente entre otros centros en:

- Profesor e investigador en la Universidad de Buenos Aires
- Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá
- Universidad de Rio de Janeiro
- Escuelas de Salud Pública de las Universidades de Harvard y Johns Hopkins
- Director del Servicio de Soporte Nutricional en el Hospital de Niños en Boston, Massachussets
- Director del Centro y División Humana en la Universidad de Johns Hopkins. Desde 1990 su base de operaciones ha sido la Universidad Johns Hopkins (EEUU).

Posee relevantes contribuciones en distinguidas instituciones internacionales:

- Miembro del Food and Nutrition Board de la Academia de Ciencias de EE.UU.
- Dietary Guidelines Advisory Committee
- Dietary Reference Intakes Standing Committee
- Food and Drug Administration Scientific Advisory Committee.
- International Atomic Energy Agency
- Pan American Health Organization
- Organización Mundial de la Salud
- ...y de numerosas instituciones en Europa, América Latina, África y Asia.
- Fue presidente de la Society for International Nutrition Research
- Presidente de la Fundación Panamericana para la Salud y Educación
- Miembro de la Junta Directiva de la Fundación para la Nutrición Internacional y el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI)
- Miembro de American Society for Nutritional Sciences, American Society for Clinical Nutrition y de The North American Association for the Study of Obesity.

Su área de trabajo es especialmente extensa y hemos podido conocer excepcionales contribuciones al diagnóstico y organización de los tratamientos durante la epidemia de neuropatía óptica en Cuba (1994)

hasta importantes acciones de Salud Pública en Rusia, China o distintos países de África.

También se ha ocupado de manera muy distinguida de los problemas de la obesidad infantil y de las transiciones alimentarias en países desarrollados.

Autor de más de 200 publicaciones científicas y numerosos libros entre los que cabe destacar:

- Editor-in-Chief de la *Enciclopedia de Nutrición Humana*, obra que recibió el Premio Libro del Año de la Asociación Médica Británica
- Su obra *Transición nutricional: Dieta y enfermedad en el mundo en desarrollo* exploraba el impacto del desarrollo demográfico y económico sobre las enfermedades relacionadas con la dieta y estilos de vida en los países en desarrollo.
- *Obesidad en China* describe su trabajo sobre este problema emergente en la China urbana y rural.
- Co-editor del libro de texto sobre nutrición humana más usado en el mundo, *Nutrición Moderna en la Salud y la Enfermedad* (Lippincott).

En esta breve semblanza no puede faltar nuestro reconocimiento a sus valores humanos, su sencillez y elegancia en el trato con amigos, alumnos y colegas.

Estimado Benjamín, bienvenido a la Academia y larga vida para ti, tu trayectoria científica y tus sueños personales.

He dicho.

Referencias

1. Caballero B, Popkin B. The Nutrition Transition: Diet and Disease in the Developing World. London: Academic Press, 2002.
2. Caballero B. Guide to Nutritional Supplements. London : Academic Press, 2009.
3. Shils M, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, (eds.) Modern Nutrition in Health & Disease, 10th Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
4. Weng X, Caballero B. Obesity and related diseases in China. New York: Cambria Press, 2007.
5. Caballero B, Allen L, Prentice A. Encyclopedia of Human Nutrition, 2nd Ed. London: Academic Press, 2005.



SEMLANTE IN MEMORIAM

**Gregorio Varela Mosquera
y Olga Moreiras Tuny**

Académicos de Honor de la Academia

**A cargo del
Excmo. Sr. D. Gregorio Varela Moreiras**

**Sesión Extraordinaria de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación**

Cádiz a 7 de noviembre de 2012

“Dicen que las alegrías, cuando se comparten, se agrandan. Y que en cambio, con las penas pasa al revés. Se achican. Tal vez lo que sucede, es que al compartir, lo que se dilata es el corazón. Y un corazón dilatado esta mejor capacitado para gozar de las alegrías y mejor defendido para que las penas no nos lastimen por dentro”.

Mamerto Menapace

*Muy Ilustre Sra. Alcaldesa de Cádiz,
Excmo. Sr. Presidente de la Academia Española de Nutrición
y Ciencias de la Alimentación,
Excmos. Sres. Académicos,
Autoridades,
Señoras y Señores,
Amigas y amigos todos,*

Se nos fueron, se me fueron, los Prof. Gregorio Varela Mosquera y Olga Moreiras Tuny, pero también Padre y Madre y Maestros. **Ya están juntos, como toda su vida, y ahora también en esta nueva.** Hablar de ellos, se entenderá, no resulta fácil, pero sí lo hago con inmensa emoción y orgullo.

Gregorio Varela Mosquera: “*Soy y me siento coruñés. Naci en La Coruña, nada más y nada menos, que en la emblemática Calle de San Andrés. Sin embargo, la mayor parte de los inviernos de mi infancia los pasé en Madrid, donde mi padre, uno de los primeros profesores universitarios de Microbiología de nuestro país, tenía una farmacia, famosa por su rebotica y tertulianos. Según él tuvo que trasladarse a Madrid porque yo, a poco de nacer, ya empezaba a exigir comer “costilletas”. Me piden que cuente algún recuerdo de mi niñez. Me referiré a dos hechos que ocupan un lugar preferente en mi memoria, que tuvieron lugar en los veranos de La Coruña, junto al mar y en compañía de mis numerosos primos (yo era hijo único).*

Curiosamente, el primer recuerdo está relacionado también con la farmacia. Por aquel entonces, cuando comenzaba el verano y con él se inauguraba la “temporada de baños” era de riguroso cumplimiento la

purga previa al baño, con el horroroso aceite de ricino, para evitar el peligro que –se decía– implicaba esta actividad. Mi padre rompió conmigo esa creencia y, como buen boticario, sustituyó este repulsivo aceite por una agradable limonada. Este hecho, aparte de producirme una personal satisfacción, levantó cierta envidia entre mis compañeros de baño que seguían luchando con el sabor del aceite de ricino.

*El segundo gran recuerdo del verano coruñés, relataba Gregorio Varela, está relacionado con un hecho realmente singular unido, al traslado y la instalación, en el Monte de San Pedro de La Coruña, de los tremendo*s cañones que iban a evitar cualquier invasión y que eran tan grandes, o al menos a mí me lo parecían en ese momento, que hubo que hacer una carretera para desplazarlos a la cima del monte. Mi Coruña es “tan así” que hoy en día, en la que los citados cañones no tienen afortunadamente trabajo, éstos se han convertido junto con las ruinas de un estercolero que había en sus proximidades, en uno de los parques marítimos más hermosos, y no solamente de España.”

La relación con mi padre, Gregorio Varela, era una auténtica fiesta. Era bondadoso, sentía auténtica pasión por la vida, cariñoso, sencillo, alegre, optimista... Fue una persona feliz, “soy feliz con lo que hago, y además tengo la suerte de que me paguen por ello”... era frecuente escucharle.

D. Gregorio Marañón consideraba que el humanismo consistía en “*tener siempre alerta nuestro diálogo patético con las cosas, es decir, vivir con profundidad y saber escoger en la escudilla de nuestra experiencia esa gota de sabiduría que la vida destila en cada jornada y que, para la mayor parte, pasa inadvertida*”. Este era también el humanismo, creo, de Gregorio Varela: una mente siempre alerta.

Murió con la sonrisa puesta, como no podía ser de otra manera. Y así continuará allá en el cielo, entre calorías, nutrientes, dietas, aceite de oliva, fritura, sardinas asadas, pero siempre disfrutando, y enseñándonos a vivir.

En plenas facultades, pero también cuando las tinieblas le acecharon, les aseguro que lo que más disfrutó fue de una buena comida e inteligente bebida, y siempre buscando la compañía. Ni en sus peores momentos se reconcilió con purés, batidos, triturados reforzados, etc., en definitiva, la *palatabilidad* fue su constante. ¡Y cómo hemos disfrutado muchos..., nos ha hecho la vida rica, sabrosa, palatable y saludable.

Gregorio Varela Mosquera... Algunos de sus méritos y obras:

- Catedrático Emérito de Nutrición y Bromatología del Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense de Madrid.
- Presidente de la Fundación Española de la Nutrición.
- Presidente de la Sociedad Española de Nutrición.
- Doctor en Farmacia y en Veterinaria por la Universidad de Madrid y en Medicina Veterinaria por la Universidad de Hannover (Alemania).
- *Fellow* del American College of Nutrition .
- Académico de Número de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España y correspondiente de la de Farmacia de Francia, Medicina y Cirugía de Galicia y de la de Ciencias, también de Galicia.
- Miembro de la *Academia Europea de Nutrición*.
- Dirigió 52 Tesis Doctorales y 48 Tesinas. Publicó 35 libros y unos 400 trabajos de investigación sobre nutrición.
- Desarrolló y dirigió 65 Proyectos de Investigación encargados por diversos organismos nacionales o extranjeros.
- Medalla Internacional "Chevreul 1987", concedida por la Asociación Francesa para el Estudio de las Grasas.
- Medalla de Oro de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (1989).
- Director del equipo responsable de la Programación Nutricional para los atletas de los diferentes países participantes en los Juegos Olímpicos de Barcelona (1992).

- Premio Extraordinario de la Academia Vasca de Gastronomía, (1997).
- Medalla Castelao. Concedida por la Xunta de Galicia por su contribución a la investigación en nutrición. Santiago de Compostela, (1997).
- III Premio “Grande Covián” de la Fundación para el Desarrollo de la Dieta Mediterránea, (2000).
- Medalla de Ouro ó Mérito Sanitario da Comunidade Autónoma de Galicia. Conselleria de Sanidade e Servicios Sociais da Xunta de Galicia, (2000).
- V Premio Novoa Santos. Concedido por la Asociación de Médicos Gallegos (Asomega). Orense, (2000).
- Premio Gran Prix de la Ciencia de la Alimentación 2000. Concedido por la Academia Internacional de Gastronomía. Paris 2001.
- Medalla de la Facultad de Farmacia de Granada, (2002).
- Miembro de la Academia Malagueña de Ciencias, (2002).
- Medalla del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Octubre 2002
- Entre otros...

Este semblante *in memoriam* no tendría sentido sin mencionar a mi madre, la Profesora Olga Moreiras Tuny, auténtica esposa coraje. Sin su incansable lucha y fortaleza, además, no nos hubiera sido posible disfrutar de los últimos años de vida en la Tierra de mi padre. Como no podía ser de otra manera, conociéndola, nos dijo adiós en la más absoluta discreción y sencillez el 20 de Enero del pasado 2012.

Olga Moreiras Tuny nació en Vigo, creció en su Sarria (Lugo), también en Málaga, vivió en Madrid, disfrutó de sus mejores años en Granada, se hizo “coruñesa”, y sus estancias prolongadas en Holanda e

Inglaterra también la marcaron para siempre. Era, al mismo tiempo, universal y local, y desde luego avanzada de muchas cosas, en la ciencia y en la vida.

Olga Moreiras fue Profesor Mercantil e Intendente Mercantil, por la Escuela Superior de Comercio de Madrid. Técnico Bromatólogo por la Universidad Complutense de Madrid. Licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada y Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Después de tener la segunda máxima puntuación dentro del Área Sanitaria para las plazas de promoción convocadas por la Universidad Complutense de Madrid obtuvo, por oposición, la de Catedrático que desempeñó casi hasta su fallecimiento.

Coordinó las *Encuestas Nacionales de Nutrición y Alimentación* llevadas a cabo por un equipo del Departamento de Nutrición, dirigido por el Prof. Gregorio Varela Mosquera, y por el Instituto Nacional de Estadística. Sus líneas principales de investigación incluyen, además, el estudio del estado nutricional de personas de edad avanzada, especialmente vitamina D y calcio, y la valoración de factores dietéticos de riesgo, lípidos, en las enfermedades cardiovasculares. Participó en proyectos de investigación financiados por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), Food and Agricultural Organization (FAO), 14 en la Unión Europea, así como muy variados dentro de las convocatorias nacionales. Tuvimos la fortuna de que dirigiera más de 25 Tesis Doctorales, publicado 23 libros, 35 capítulos de libros y más de 200 artículos en revistas y 230 ponencias a Congresos. Ahí queda su legado, su pasión por los estudios socioeconómicos de la alimentación, su labor en la Escuela de Bromatología de Madrid, su liderazgo en proyectos europeos hoy referencia en el mundo de la nutrición (SENECA; EUROFOODS; HEALTHSENSE, OPTIFORD...), haber sido pionera en hacer unas Tablas de Composición de Alimentos en España, y establecer las Ingestas Recomendadas para la población española.

Tanto, y siempre tan discreto y tan riguroso. Y así ha sido también su vida personal, y sobre todo en esos últimos algo más de dos años de batalla con la enfermedad. Hemos tenido la fortuna de vivirla a su lado, en su casa que hicimos también nuestra. Ni un gesto de dolor, ni un quejido, ni un llanto.... la procesión, creo, iba por dentro.

Han sido años estos últimos en los que las palabras, las llamadas... “nina”, que constantemente pronunciaba nuestra hija Julia, y a las que

respondía a su “Cucuchita”, como cariñosamente la llamaba mi madre a su nieta, ha mantenido la esperanza, la alegría, la luz, aunque ella y nosotros sabíamos lo difícil que sería salir.

Recuerdo con nostalgia y cariño esos desayunos caseros durante los cuales le contaba historias, fantasías a Julita. Galicia y otras muchas cosas lograban mantener los ojos abiertos, también la boca de su nieta..., los mejores momentos de mi madre estos últimos duros años.

Me gustaría compartir con ustedes este escrito de la Madre Teresa de Calcuta, que le dí uno de los primeros días tras diagnosticársele la enfermedad. No sé bien si llegó a leerlo, creía que le reconfortaría...

Mujer

Siempre ten presente que la piel se arruga, el pelo se vuelve blanco, los días se convierten en años...

Pero lo importante no cambia; tu fuerza y tu convicción no tienen edad.

Tu espíritu es el plumero de cualquier telaraña.

Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida.

Detrás de cada logro, hay otro desafío.

Mientras estés viva, siéntete viva.

Si extrañas lo que hacías, vuelve a hacerlo.

No vivas de fotos amarillas...

Sigue, aunque todos esperen que abandones.

No dejes que se oxide el acero que hay en ti.

Haz que, en vez de lástima, te tengan respeto.

Cuando por los años no puedas correr, trota.

Cuando no puedas trotar, camina.

Cuando no puedas caminar, usa el bastón. ¡Pero nunca te detengas!

Madre Teresa de Calcuta

Me siento muy dichoso, muy orgulloso de haber tenido unos padres así, y ello ha hecho que no tenga ahora un sentimiento de orfandad; están ahí y lo estarán siempre. Dedicaré todos mis esfuerzos, y para ello voy a necesitarlos a todos, a su público reconocimiento. Por eso, en estos momentos, gracias de todo corazón a esta Academia y al resto de insti-

tuciones. Creo que es lo mejor que puedo hacer por ellos como hijo, pero también como alguien que modestamente se dedica a la ciencia de la nutrición.

Termino: hacia el maestro Antonio Mingote un magnífico homenaje al querido y admirado Prof. Francisco Grande-Covián, cuando también se nos fue. Decía el humorista: “*Seguro que también sabe cómo alimentarse cuando ya no hace falta comer*”.

Descansen ambos en paz, aunque conociéndoles..., lo dudo.

Muchas gracias de todo corazón.

Actas de la Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación de 2013 celebrada en Granada

*en la que tuvo lugar la recepción de nuevos académicos
y la entrega de los premios Mataix 2013 de la Academia*

Académicos entrantes

Excmo. Sr. D. Abel Pascual Albino Beñacar, Académico Numerario
Excmo. Sr. D. Reynaldo Martorell, Académico Numerario
Excmo. Sr. D. Fermín Sánchez de Medina Contreras, Académico de Honor

Premios Mataix 2013 de la Academia

*A la Trayectoria Vital en el Campo de la Nutrición:
D. Ángel Gil Hernández*

*A la Trayectoria Vital en el Campo de la Nutrición:
D. Emilio Martínez de Victoria Muñoz*

*A la mejor Iniciativa Institucional en favor de la Nutrición:
Fundación CONIN*

*Al mejor Investigador en Nutrición Humana:
D. Miguel Ángel Martínez González*

*A la mejor Iniciativa Privada o Empresarial en favor de la Nutrición:
EROSKI*

*Granada, Salón de los Caballeros XXIV del Palacio de la Madraza,
9 de abril de 2013*



Palacio de la Madraza de Granada, 9 de abril de 2013.

Los Excmos. Académicos participantes en la Sesión Anual
de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación
junto con los Galardonados con los Premios Mataix 2013,
la Presidenta de la Sesión Excm. Sra. D^a. María Dolores Suárez Ortega,
Vicerrectora de Política Científica e Investigación de la Universidad de Granada
y la Sra. D^a. Conchita Albert, viuda del Prof. José Mataix.



Invertir en inteligencia

**Discurso pronunciado por el
Excmo. Sr. D. Abel Pascual Albino Beñacar**

*En el acto solemne de recepción
como Académico Numerario
en Granada a 9 de abril de 2013*

y

**Contestación del
Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem**
*Académico Fundador y
Presidente de la Academia*

Preámbulo y dedicatorias

Es un honor que una publicación de mi autoría, forme parte de las Actas de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación, enmarcando el ingreso en tan prestigiosa institución, y poniendo a disposición de la misma mi humilde experiencia en la lucha contra la desnutrición infantil.

Este emotivo acto estará en mi memoria mientras viva.

Participar como miembro de la Academia Española de Nutrición un hecho que me emociona, y me compromete a trabajar cada día más y mejor por nuestro más preciado tesoro: los niños. A la vez, confirma el camino que hemos recorrido en la Fundación CONIN, iniciado por el gran maestro Prof. Dr. Fernando Mönckeberg, creador de los Centros de Tratamiento en Chile. Camino que estamos transitando y que hemos ampliado con nuestros Centros de Prevención. Él fue quien nos entusiasmó a trabajar en desnutrición infantil, y además hasta el día de hoy nos acompaña como Vicepresidente Honorario de la Fundación CONIN en Argentina.

Extiendo mi agradecimiento a Conchita Mataix, a sus hijas, y a mi querida esposa Cecilia, que fue parte fundamental de los cimientos de CONIN, y que a pesar que la perdimos como esposa, madre y sostén de la fundación demasiado pronto, siempre nos guía con sus magnánimos ejemplos de generosidad y amor a los más necesitados.

Finalmente, dedico esta preciosa distinción no sólo a mis colaboradores sino además a mis nobles colegas españoles, los Profesores Doctores Lluís Serra Majen, Javier Aranceta Bartrina y Luis Peña Quintana; que no sólo me brindan su amistad y reconocimiento sino también todo su apoyo y “saberes”. Soy argentino, hijo de América, y hoy me reciben los hijos de la Madre Patria a la que nosotros le debemos nada menos que la lengua y la fe, en esta Universidad de Granada, en la Madraza con toda su pompa y jerarquía, ¿cómo no estar encantado?

Esta exposición, para su mayor comprensión, la divido en dos partes: la primera, el problema y sus consecuencias, en muchos casos irreversibles no sólo para el niño y su familia, sino también para la sociedad toda; y la segunda, la solución, basada en nuestra experiencia en la Fundación CONIN, en la que actuamos siguiendo el precepto de Aristóteles, que nos enseña que hay que *“hacer con la vida, como un arquero que tiene un blanco”* y nuestro blanco es y será preservar cerebro del niño.

El problema

Detectamos el problema

El cerebro es el órgano que más rápidamente crece. Cuando el niño nace, el cerebro pesa del 1 al 2% de su peso corporal, alrededor de 35 a 70 gramos (6 monedas de un peso para arriba). A los 14 meses, cuando camina 900 gramos (150 monedas de un peso), el 80% del peso definitivo, ya que en el adulto llega a 1.200 gramos (200 monedas de un peso), por lo tanto el crecimiento gigantesco lo hace en el primer año de vida.

¿Por qué es tan importante el primer año de vida? Cada neurona de los 100 mil a 140 mil millones que tenemos en los 3 milímetros de espesor de la corteza cerebral –3 rayitas de un centímetro– emite entre 5.000 y 15.000 cables. ¿De qué depende que emita 15.000 cables, en vez de 2.000, 3.000 ó 5.000? De la buena alimentación 50%, y de la buena estimulación 50%. Si se lo alimenta adecuadamente y estimula adecuadamente, tendrá un cerebro cableado, estos cables luego se interconectan entre sí, dándole al individuo la memoria, la capacidad de relación, asociación, experiencia, etc. Ese cerebro cableado, maduro, intacto, con muchas interconexiones interneuronales podrá ser educado. La educación es una semilla maravillosa, pero toda semilla para fructificar necesita un sustrato, y el sustrato anatonomofisiológico -anatomofuncional donde se siembra la educación, es justamente un cerebro intacto. Si no tenemos cerebros intactos, no hay qué educar.

En el primer año de vida, el cráneo crece 1 cm por mes, esto lo constatan permanentemente todos los pediatras del mundo cuando miden el perímetro craneano del niño que mensualmente es llevado a control. En efecto el niño nace con 35 cm, de perímetro craneano –que es la medida del canal del parto que todos hemos atravesado al nacer– y a los 12 meses tiene 47 cm. Es decir que en el primer año, creció 12 cm. ¿Cuántos centímetros crece en el segundo año? Solamente dos centímetros: 1 cm en el primer semestre en el que se cierra la fontanela anterior y el cráneo pasa a ser “una unidad sellada”, y 1 cm en el segundo semestre. ¡Lo hecho, hecho está! Las posibilidades de maniobra se van agotando; si queremos accionar sobre ese cerebro debemos hacerlo fundamentalmente en el primer año de vida que es la etapa de la primavera del sistema nervioso central; después de la primavera, vendrá el verano, el otoño y el invierno; pero nunca más tendrá prima-

vera. Es por eso que el Profesor Mönckeberg, destaca que el primer año de vida, marca la suerte de ese individuo, de ese pueblo, de esa nación.

La desnutrición es el resultado final del subdesarrollo, genera pobre cableado neurológico y su consecuencia es la debilidad mental, la única que se puede prevenir, la única que se puede revertir, la única que es creada por el hombre. Ese niño estará condenado de por vida, no tendrá posibilidades de aprender y por ende, estará condicionado al desempleo y subempleo, repitiendo el ciclo de miseria, pobreza desocupación y subdesarrollo del cual fue víctima. ¡El daño es individual y social!

Europa sale de sus dos guerras absurdas porque el intelecto estaba intacto, en cambio América Latina no sale de su atraso crónico porque nuestro intelecto está dañado. A esto el Profesor Mönckeberg llama “daño sociogénico-biológico”.

Ahora bien, este vertiginoso crecimiento, insisto, no sólo depende de una buena alimentación, sino también de una buena estimulación afectiva. El papel fundamental lo cumple la familia, la única escuela de humanidad que existe. En efecto, ¿dónde aprende un varón a ser varón sino es mirando a su padre? ¿Dónde aprende una mujer a ser mujer, sino es mirando a su madre? ¿Dónde se aprende a respetar a un anciano sino se tuvo un abuelo, a un bebé o a un enfermo sino se vivió en familia? Es allí donde somos queridos y respetados, no por lo que tenemos sino por lo que somos.

El niño que se cría en un ambiente chato y gris, con ausencia de colores, de música, de alegría, con figuras maternas o paternas desdibujadas, cuando no ausentes; ese niño sufre deprivación afectiva.

Esta deprivación afecta el desarrollo cerebral del niño, reflejándose entre otros parámetros, en una disminución de su capacidad intelectual, que más tarde le va a afectar negativamente en el proceso de aprendizaje (repitencia, deserción, etc.). Un notable porcentaje de los chicos en América Latina no termina la escuela primaria, el 80% de los presos de las cárceles de Buenos Aires no tienen la primaria completa, y el 80% de los grandes criminales de Mendoza ¡han sido desnutridos de segundo y tercer grado! ¡Eso nos tiene que decir algo!

Pobreza y desnutrición temprana frecuentemente coexisten, por lo que ambos factores potencian su acción negativa sobre el desarrollo cerebral. Ello es una observación constante en países subdesarrolla-

dos, donde gran parte de la población infantil sufre el retraso del crecimiento y también del desarrollo cerebral.

La metodología de CONIN se convierte en referente para la preventión y recuperación de la desnutrición infantil, porque vamos a los orígenes del problema, realizando un abordaje integral e interdisciplinario de la problemática social que da origen a la extrema pobreza, involucrando a la madre como primer agente sanitario y figura principal en la recuperación de su hijo.

Aprendimos de Mönckeberg que al estudiar el medioambiente familiar de niños pertenecientes a los niveles de extrema pobreza, se puede comprobar que está muy distorsionada, no cumpliéndose los roles parentales. La imagen del padre muy dañada, es frecuente la violencia familiar y los abusos. Durante esta época de gran aprendizaje, en que el niño comienza a explorar el mundo que lo rodea, se encuentra con un medio familiar gris y aplastante, que no estimula su imaginación ni exacerba su curiosidad. Tal vez la más grande deficiencia sea la carencia de estimulación verbal, ya que el vocabulario de los padres es muy restringido. El niño nace y se desarrolla en un ambiente de inseguridad y carente de estímulo psíquico y afectivo. Ya son muy numerosas las investigaciones que confirman el retardo mental en niños que nacen y viven bajo estas condiciones, asegurando que las experiencias negativas de los primeros años de vida, dejan graves secuelas en el desarrollo cerebral.

Nuestra vergüenza

Cuando vemos cómo viven muchos hermanos nuestros en América Latina, casuchas construidas en terrenos fiscales, junto a las vías del ferrocarril, sin ningún servicio; chicos durmiendo en un pozo en la tierra, tapados con perros, porque no tienen ropa de cama, no tienen ropa de abrigo, no tienen estufa y tampoco tienen techo porque es un plástico... no puedo dejar de pensar que no tenemos vergüenza. ¡Hemos perdido la vergüenza! Esas “casas” tienen el techo de quincha –yuyos, ramas– lleno de vinchucas. Luego compramos drogas para combatir el chagas cuando en realidad lo que deberíamos hacer es erradicar cuanto antes el rancho. Vemos cocinas que dan lástima. Cuantas veces como médico he dicho yo: “...bueno, señora, hierva todo en una cacera-la, sáquelo con una pincita, póngalo sobre el mármol y tape todo con

un lienzo blanco bien planchado”. Porque eso nos enseñan a decir en la Universidad. Pero no nos dicen que el 30% de nuestra población vive por debajo de la línea de pobreza. En América Latina tenemos 70 millones de niños con necesidades básicas insatisfechas. Jamás vamos a salir, si no abordamos con seriedad y responsabilidad este tema.

La desnutrición infantil es asombrosa en Argentina, nación que además de producir por año alimentos para 400 millones de personas, tiene la capacidad para producir fácilmente nutrientes para 800 millones de habitantes más. Y digo que es asombrosa porque, cuando un país goza de estas características positivas y genera de modo masivo y creciente niños desnutridos, la evidente fractura cultural que padecen sus habitantes se pone de manifiesto de modo alarmante. En los países de regiones desérticas, donde no hay agua ni alimentos, existe el drama del hambre y la mortalidad por hambre, lo cual no es una enfermedad sino un hecho trágico; pero donde se producen alimentos para 400 millones de personas, desde el punto de vista de la medicina social, no hay hambre... ni puede haberla, de modo que lo único que podría existir sería una dramática enfermedad denominada desnutrición infantil, que no tiene connotaciones físicas sino culturales y éticas: el hambre se resuelve con alimentos pero la desnutrición infantil, que es indiferente a la existencia o no de alimentos, se da con ellos o sin ellos.

Revertir la desnutrición infantil exige poner punto final al hecho de que éste sea menos amable (difícil de querer y expresarle afecto), un desnutrido causa distancia instintiva: es flaco, feúcho, maloliente, pasivo, poco demandante, y por ende no dan ganas de abrazarlo, ni besarlo, ni mimarlo, causa cierto rechazo... Todo esto hace que experimente soledad y abandono y a que se desencadene una progresiva depresión que lo debilitará a la hora de reclamar el afecto que necesita y merece.

La desnutrición infantil, es una enfermedad específica, y sin la guía de quienes han consagrado su vida a la comunicación y verificación de este terrible flagelo, los argentinos seremos pasibles de seguir siendo víctimas de la popular “Ley de Murphy” Si seguimos haciendo lo que estamos haciendo conseguiremos lo que estamos consiguiendo, es decir, una sociedad con más niños desnutridos.

Un poco de historia

En Mendoza, comenzamos nuestro trabajo, en una zona llamada El Algarrobal, donde fuimos ante la insistencia del Padre Eduardo Algorita, un sacerdote uruguayo muy preocupado por la pobreza en la zona. El tenía una iglesia en construcción, y nosotros comenzamos nuestra tarea docente, subidos a un tacho de 20 litros de pintura, debajo de un árbol. Cuando completó el Padre Eduardo la obra gruesa de la iglesita, nos mudamos allí, y antes de terminarla fue trasladado a Paraguay. El nuevo párroco Pedro Chiesa, nos estimuló a seguir trabajando. Al poco tiempo la familia Arenas Civit, nos prestó una casa de la zona para nuestra labor. Pudimos crecer. Allí nos visitó Linda Rotemberg, Ashoka también se sumaba.

Luego vino CONIN Rivadavia, a 50 kilómetros de Mendoza, donde después de una charla en un colegio, nació la inquietud en un grupo de mujeres de hacer un nuevo centro. Rápidamente se pusieron a trabajar, pues la municipalidad de la zona nos dio el espacio físico para hacerlo. ¡Fue en el segundo año de nuestro centro primario en el Algarrobal, cuando nuevamente apareció el Padre Eduardo llamándonos desde Paraguay! ¡Una vez más, vimos su estampa de ángel guardián preocupado por los más débiles! Nació CONIN Paraguay. Todo fue fantástico, pues en dos años y medio, tuvimos la idea, la concretamos, y la exportamos. Eso lo destacó nuestro querido y admirado Bill Drayton en una reunión en Buenos Aires: esa felicitación será siempre nuestro orgullo. Ashoka nos ayudó cuando éramos un poco más que una promesa. Fue fundamental. Renuncié al hospital donde trabajaba y pude dedicarme más al emprendimiento. Todo fue más fácil. Nos ayudó a pararnos, nos posicionó en el mundo. Nunca lo olvidaré.

La solución

Para revertir este mal, debemos trabajar en prevención y recuperación, centrándonos en tres pilares: Docencia, Asistencia e Investigación.

En CONIN, hemos creado el Primer Centro de Recuperación Nutricional de la República Argentina (Micro Hospital), que se puso en marcha en el año 1999, siguiendo el exitoso modelo chileno implementado en 1975 por el Profesor Fernando Mönckeberg, quien logró recuperar a más de 100 mil niños a lo largo del país vecino.

La actividad de este tipo de Centros está basada en la atención integral y recuperación nutricional de niños de 0 a 3 años con diagnóstico de desnutrición (moderada o grave), primaria (sin una enfermedad de fondo) o secundaria (con enfermedad de fondo), pudiendo observar que la desnutrición más frecuente es primaria, es decir, aquella producida por la falta de aportes nutricionales, ya sea por bajos recursos económicos y/o falta de hábitos alimentarios saludables.

¡Hasta hoy hemos podido recuperar más de 950 niños, con 0,5% de reingresos y 0% de mortalidad!

La creación de este tipo de Centros se basa en las siguientes consideraciones:

1. No se internan niños con enfermedades infecciosas.
2. Los desnutridos son inmunodeficientes, inmunodeprimidos, y por eso necesitan un ambiente aislado de las enfermedades infecto-contagiosas.
3. Según Mönckeberg, internacionalmente hablando, la mortalidad infantil en un hospital general de un niño desnutrido es del 28%; el tiempo de internación de 3 a 4 meses, los reingresos, alrededor de 4 por año y el costo operativo alrededor de 300 dólares día/cama.

En cambio en los Centros de Recuperación Nutricional de CONIN, el tiempo de internación es de un mes a un mes y medio, los reingresos son ínfimos porque se trabaja sobre la familia, (una vez dada el alta se hace un seguimiento interdisciplinario durante un año con asistencia alimentaria), y por último, la mortalidad es del 0% y el costo operativo es de 30 dólares día/cama. Diez veces menos mortalidad y diez veces menos costo.

Nuestro centro de tratamiento cuenta con un equipo profesional especializado: pediatra, u nutricionista, psicóloga, asistente social, fonoaudióloga, enfermeras, kinesiólogas, estimuladoras, que trabajan tanto con el niño como con su madre, incorporándola al tratamiento del niño y haciéndola partícipe de los logros físicos, psíquicos y espirituales en la que ella es actora y testigo.

Asimismo, el Centro está integrado a la “Red de Salud de la Provincia”, Centros de Salud, Postas Sanitarias u Hospitales Públicos, de ellos son derivados y a ellos son referidos una vez dados de alta.

Se debe entender que el éxito del tratamiento, no sólo dependerá de una adecuada ingesta, sino también de la estimulación y afecto que el niño reciba, acciones en las cuales tiene una importancia vital el papel de la madre/tutora/cuidadora, etc., por ello las actividades formativas y educativas sobre la madre y el resto de la familia son de una importancia fundamental, ya que cuando el niño retorne a su casa, si hemos accionado adecuadamente sobre el niño y su entorno, disminuiremos notablemente las posibilidades de reingresos.

En los niños desnutridos, además de los trastornos que produce la desnutrición misma, se suman también los efectos negativos del abandono, la falta de estimulación, la inseguridad y la carencia de afecto. Los niños desnutridos son frecuentemente rechazados o no deseados. Generalmente sus madres son menores de edad, solteras y el afecto y estimulación que brindan a sus hijos es muy escaso. Sin lugar a dudas que todo ello, junto con la desnutrición, constituye un grave stress crónico, que podría explicar las alteraciones observadas en los mecanismos de defensa inmunológicos. Este hecho se ha podido comprobar durante la recuperación. Si además del tratamiento nutricional se agrega un intenso programa de estimulación psíquica y afectiva, mejoran los mecanismos y disminuyen las enfermedades infecciosas. En eso radica principalmente el éxito obtenido por CONIN, en la recuperación de niños con desnutrición grave. En un hospital convencional, es muy difícil desarrollar programas de estimulación psíquica y afectiva individual.

También se incorporan niños en riesgo nutricional y/o social, por ejemplo, niños judicializados, padres enfermos, presos, fallecidos y en extrema pobreza; para estos casos creamos los Centros de Prevención y Promoción Humana, únicos en el mundo, cuyo costo es 10 veces menor que los centros de recuperación.

En efecto, nos dimos cuenta, hace 18 años, que la desnutrición es el resultado final del subdesarrollo, de nada sirve que alimentemos a un chico, si lo devolvemos al ambiente hostil del que proviene; a los 15 días lo estamos alimentando nuevamente. Advertimos que si queríamos quebrar la desnutrición, debíamos hacer un abordaje integral de la problemática social que da origen a la extrema pobreza. Buscamos dar respuestas concretas a cada problema concreto.

Generamos así los Centros de Prevención, allí atendemos a niños de 0 a 5 años, brindando especial atención a la familia, fortaleciéndola como la primera célula social, como lo que es, insisto: la única escuela de humanidad que existe.

Estos centros cuentan con servicios y programas destinados al niño y su familia, gracias a un equipo interdisciplinario (pediatra, nutricionista, estimuladora temprana, psicopedagoga, fonoaudióloga, asistente social, maestras de nivel inicial, etc.) que aborda al niño desde sus múltiples necesidades y entrena a la madre para que sea ella la artífice de la recuperación de su hijo.

El Servicio Social establece el primer contacto con la madre, el padre y/o los responsables de la protección y el cuidado de los niños. Esta información general nos permite tener una impresión diagnóstica del contexto social y familiar y nos posibilita determinar el o los motivos posibles de ingreso: desnutrición, antecedentes judiciales, y/o por presentar otros indicadores de riesgo social.

La Asistente Social acompaña a las familias durante su estadía en el programa, fortaleciendo los factores protectores y disminuyendo los factores de riesgo, que se visualizan a través del diagnóstico social del grupo familiar.

Luego el niño es atendido por el Servicio de Pediatría, quien realiza el diagnóstico nutricional integrado y recomienda el tratamiento a seguir. La evaluación además de determinar la situación actual del estado nutricional, identifica las causas que originaron el mismo.

El Servicio de Pediatría trabaja conjuntamente con el Servicio de Nutrición. Las actividades de este último están sustentadas en los siguientes objetivos: fomentar el rol materno como principal agente multiplicador en la familia para contribuir a la recuperación nutricional del niño; capacitar y acompañar a la madre en la adopción de prácticas y conductas beneficiosas en relación a la alimentación del niño; orientar a las familias de los niños respecto a la forma de adquirir y mantener buenos hábitos de alimentación, en relación a los recursos con los que cuentan, costumbres y cultura de cada región.

En lo que respecta a los Servicios de Estimulación Temprana (niños desde los 45 días de vida a 2 años y 11 meses de edad) y Psicopedagogía (niños entre 3 años y 4 años 11 meses de edad), en la primera visita del niño al consultorio se realiza el diagnóstico del desarrollo psicomotor y la evaluación del vínculo materno-infantil, lo cual permite

establecer la frecuencia de asistencia del niño a estos servicios, según se encuentre normal, en riesgo o en retraso de acuerdo a los tests utilizados y decidir el tratamiento con una planificación individual y personalizada. Se establecen actividades tendientes al desarrollo de las áreas afectadas: lenguaje, motricidad y coordinación.

El Servicio de Psicopedagogía deriva al Servicio de Fonoaudiología, cuando el niño presenta riesgo o retraso en el área del lenguaje. El fonoaudiólogo evalúa específicamente el aspecto expresivo y comprensivo del lenguaje. Luego planifica el tratamiento en forma individual indicando las áreas a trabajar en el niño y las recomendaciones a la madre para que desde su casa refuerce las actividades de estimulación.

Para certificar el daño neurológico que produce la desnutrición y extrema pobreza trabajamos en fonoaudiología y otología con la Fundación Latinoamericana de Enfermedades Neurológicas Infantiles (FLENI): se detectó que el 85 % de los niños desnutridos graves no tienen procesamiento auditivo, esto quiere decir que si bien escuchan, no comprenden el mensaje, pues el círculo vicioso de miseria, pobreza e incultura en el que se encuentran sumergidos ha determinado ya un daño cerebral. Nuestra temprana intervención es importantísima, ya que se revierte este problema, logrando que el niño pueda tener éxito en la educación formal, disminuyendo la deserción y la repetencia escolar significativamente.

Siguiendo nuestro criterio de dar respuestas concretas a los problemas que vamos detectando, adquirimos distintos equipos audiológicos y nos permitió brindar un nuevo servicio para nuestras familias, consulta otorrinolaringológica, en la cual intervienen fonoaudiólogos y pediatras de los Centros y un especialista en otorrinolaringología.

Además de talleres de artes y oficios, lectoescritura, entre otros; durante su permanencia en los Centros, la madre recibe formación desde todas las áreas: pediatría, nutrición, atención temprana, psicopedagogía y fonoaudiología, para el cuidado de su hijo, a través de charlas grupales e individuales.

En este sentido, los comedores infantiles, y el reparto de cajas de alimentos, constituyen una obra muy loable en cuanto obra asistencial impulsada por personas privadas, y si bien contribuyen a la subsistencia física de los niños y a la riqueza ética de quienes solidariamente realizan esta tarea, sería inadmisible que tales repartos constituyan

la meta suprema de una política social de salud impulsada por el Estado, es más, de ser así, quedaría en evidencia la ignorancia e incapacidad de los funcionarios de turno para prevenir o curar la desnutrición infantil.

No cabe duda que los comedores infantiles son útiles en determinadas emergencias: terremotos, guerras, inundaciones, etc., pero una vez superado el conflicto agudo, el niño debe retornar a su casa para comer en familia. La responsabilidad de la educación de los hijos, es de los padres, y se educa con el ejemplo, si bien las palabras convencen, es el ejemplo el que, arrastra y se concreta en la convivencia. La responsabilidad de alimentar a los hijos, también es de los padres, puesto que nadie en el mundo está capacitado antropológicamente para hacerlo mejor que ellos (especialmente en la etapa de la nutrición posparto). Es legítimo que el Estado colabore en esta tarea, pero el mayor deber estatal debe contribuir a que los progenitores estén capacitados para asumir ellos mismos la responsabilidad que les compete, lo cual es substancialmente distinto a facilitar a quienes trajeron hijos al mundo, que deleguen dicha responsabilidad en organismos estatales o sociales; por lo tanto, el objetivo ha de ser que el padre logre con su trabajo el pan, que la madre (aún la que trabaja fuera del hogar), pueda hacerse cargo de la cocina, y que toda la familia pueda sentarse cotidianamente en torno a la mesa, para compartir la comida y dialogando sobre los avatares de cada uno de los integrantes.

Como control de calidad del trabajo que realizamos, podemos mencionar cuatro investigaciones: una que se hizo en la Universidad de York de la mano del Máster en Economía Pablo Lledó, que concluyó que un Centro de Prevención de desnutrición, modelo novedoso generado en Mendoza, de 250 niños, significaba un ahorro para el país de 250 mil dólares anuales, ya que disminuía por ejemplo: mortalidad, morbilidad, repetencia, deserción, violencia, resentimiento, etc. y aumentaba la autoestima de la gente, la difusión de conocimientos dentro de la comunidad, la unión familiar, la inserción laboral, etc.

La segunda investigación se hizo con la intervención de un investigador de la Universidad de Harvard, Prof. Dr. Marcelo Montorzi, y fue sobre la incorporación de la madre como agente sanitario activo en los Centros de Tratamiento. El fenómeno fue que con la incorporación de la madre, podemos decir con sorpresa y genuino orgullo, que tenemos el privilegio de haber logrado recuperar más de 900 desnutridos gra-

ves con 0% de mortalidad. Este hándicap no lo tiene nadie en el mundo y es imposible de superar.

La tercera investigación se hizo con la Universidad de Las Palmas de la Gran Canaria, de la mano del prestigioso médico catalán Lluís Serra Majem, que concluye que, los chicos desnutridos tratados en CONIN en las etapas tempranas de su vida, logran el mismo nivel intelectual de los niños de las mismas condiciones socio económicas que no fueron desnutridos y que muchas veces superan estas marcas.

La cuarta investigación se realizó conjuntamente con el FLENI de Escobar, Buenos Aires (Fundación Latinoamericana de Enfermedades Neurológicas Infantiles) Departamento de garganta, nariz y oído, dirigido por el Dr. Ricardo Marengo, él con su equipo se trasladaron a Mendoza y detectaron que el 85% de los desnutridos graves, no tienen procesamiento auditivo, si bien escuchan lo que se les dice, no lo entienden.

Todos los programas y servicios mencionados, buscan recuperar la dignidad de los niños, con planes de formación alegres y optimistas que tienden a higienizarlos y perfumarlos, a nutrirlos y mimarlos, a gozar con ellos hablándoles al oído, a sonreírles, cantarles abrazarlos, rescatándolos de la soledad cultural y autista en la que se encuentran inmersos. Y para lograr esto hay que comenzar con la madre, insisto una vez más: higienizándola y perfumándola (para que el niño también disfrute) y elevarle a ella su autoestima.

Considerando que la educación, es uno de los tres pilares de CONIN, desde los comienzos de la fundación, nos propusimos transferir nuestra experiencia a otras instituciones: para los Centros de la Red CONIN, organizamos tres entrenamientos por año destinados a sus profesionales, capacitándolos en nuestra metodología. Hasta la actualidad hemos dictado 11 capacitaciones, en las que han participado 227 personas, con un total de 264 horas catedras.

Llegamos también a estudiantes y profesionales de la salud, con capacitaciones, pasantías y rotaciones; hemos contado con la participación de 203 personas no sólo argentinos, sino también de otros países.

En alianza con el Banco de Galicia –Programa Valor a tu Salud– desde el año 2007, entrenamos a líderes sociales de la Argentina en nociones básicas de nutrición y alimentación saludable, así como de estimulación y desarrollo infantil. En 74 capacitaciones se han formado 2.240 líderes.

Bajo el lema: “Desarrollo de Organizaciones comunitarias”, en alianza con la Red Argentina de Bancos de Alimentos, y con el apoyo económico de la Unión Europea, capacitamos 75 líderes de organizaciones de base beneficiarias de los bancos de alimentos de sus localidades.

Y por último, gracias a la alianza con la Fundación Carrefour Internacional “Sumando Voluntades para Alimentarse y Aprender”, se logró concientizar a más de 30.000 alumnos de 4º a 6º grado de 136 escuelas públicas, en 22 provincias argentinas.

El sueño por el que luchamos

Día a día luchamos por concretar nuestro sueño, “*Soñad y os quedareis cortos*”, aconsejaba San Josemaría. En todos nuestros sueños nos quedamos cortos. En efecto, hemos replicado el modelo de Centros de Prevención y Promoción humana en 15 provincias 57 veces y en 3 países extranjeros con 4 centros más.

Si queremos una gran nación, debemos multiplicar Centros de Prevención en cada lugar que sea necesario, y dignificar a nuestros hermanos y a sus hogares, a través de 5 acciones que deberían ser políticas de estado que se mantengan en el tiempo, aunque cambien los gobiernos:

1. Estimular y alimentar al cerebro del niño adecuadamente en el primer año de vida y mejor aún, en el embarazo y primer año. En efecto la mujer embarazada debe ser objeto de todo cuidado y protección. Debemos recordar siempre que nuestro país, es enormemente grande, notablemente rico y peligrosamente vacío. “*Gobernar es poblar*” dijo Alberdi hace 150 años quien nos advertía en ese entonces que debíamos tener por lo menos 80.000.000 de habitantes para que el país funcione. Tenemos que considerar que Argentina tiene 10 veces más territorio que Italia y la mitad de su población. Cada embarazada nos aporta un ciudadano más. Entre todos debemos lograr que ese niño pueda desplegar su potencial genético, para tener igualdad de oportunidades. Debemos procurar que cada niño tenga una escuela donde ir, un agente sanitario que lo asista y una dieta equilibrada que le posibilite un desarrollo físico y mental ade-

cuado. Esto ya no depende de las posibilidades físicas o financieras. Esta es una cuestión de prioridad política!

2. Educar ese cerebro. La educación es una semilla maravillosa, pero como toda semilla, necesita un sustrato donde sembrarse, y el sustrato ideal para sembrar educación es un cerebro intacto, estimulado y alimentado adecuadamente. Hay que hacer de la patria una gran escuela, advertía Sarmiento hace 150 años y esa pasión, esa filosofía, llevó a la Argentina a ser el primer país del mundo en quebrar el analfabetismo. El “asombro del mundo” nos llamaban, y seguimos siendo el asombro del mundo porque del 7º lugar del planeta bajamos a la posición 86.
“Hay que educar al soberano”, decía Sarmiento. Tenía razón. Solamente un pueblo es soberano cuando es educado.
3. Cloacas. En esta oportunidad, debemos rescatar la opinión de quien fuera el Primer Ministro de Salud de la República Argentina, el prestigioso médico de Santiago del Estero, Dr. Ramón Carrillo quien decía *“los hongos, los virus y las bacterias como causas de enfermedad son pobres causas, comparadas con el daño tremendo que causa la falta de saneamiento ambiental”*.
4. Agua corriente y caliente! Nuevamente el ex Presidente Sarmiento nos advertía que el agua es como *“la sangre de un cuerpo”*. Si el Estado impulsara como política social, no solo la provisión de agua potable sino también de agua caliente, modernizaríamos la consigna bajo la cual tuvo notable éxito el Imperio Romano: carreteras, agua y derecho. El agua caliente está estrechamente relacionada con la higiene: es fácil ser limpio cuando uno tiene todas las comodidades, distinto es cuando se carece de estos elementos que también constituyen derechos humanos.
5. Luz eléctrica. *“La luz es como la vista, no hay derecho que una persona quede ciega después de las 6 de la tarde”*, decía Sarmiento. Cuando uno permanece dentro de un rancho nota que no tienen ventanas, pues de esa manera se protegen del frío y al no haber ventanas, tampoco hay luz al atardecer. Tampoco mesas donde los chicos pueden hacer sus deberes.

...En fin, es muy triste la vida en la pobreza, los pobres no son vagos, son tristes. Tienen una tristeza profunda que linda con la depresión. Debemos ayudarlos a ponerse de pie, a sentirse importantes y queridos, de modo que renazcan en ellos, la alegría, la autoestima, la fe y la esperanza.

Si hacemos estas cinco cosas seremos una potencia en 30 años, el desarrollo será una consecuencia, viene solo. Pero para eso hay que dejar de pensar en las próximas elecciones, y empezar a pensar en las próximas generaciones. Estos son los cinco puntos necesarios para el desarrollo de nuestro querido país. ¿Y si queremos que se desarrolle América Latina? Tendríamos que dar 3 pasos: uno educativo, otro económico y el tercero de integración política. Pero el primer paso no lo podremos dar nunca si no tenemos en todos nuestros países, ¡cerebros en condiciones de ser educados!

Si queremos un gran país, debemos terminar con la eterna guerra del hombre contra el hombre e iniciar todos juntos, como hermanos que somos, la única guerra que vale la pena, la única en la que todos ganamos: la guerra del hombre contra el hambre.

He dicho.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académico Numerario de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación del
Excmo. Sr. D. Abel Pascual Albino Beñacar**

**a cargo del Académico Fundador y Presidente de la Academia
Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem**

*En la Sesión de la Academia celebrada
en Granada a 9 de abril de 2013*

El Dr. Abel Albino es otro héroe de la nutrición. Argentino de bien, se licenció en Medicina por la Universidad Nacional de Tucumán en 1972, se especializó en Pediatría por la Universidad de Chile (1974) y se Doctoró en Nutrición por la Universidad Nacional de Cuyo en 1987, en el mismo periodo en que yo obtenía mi Doctorado por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Yo al Dr. Albino le quiero mucho, y también a sus adorables hijas y a su maravillosa esposa que no llegué a conocer, y le tengo una profunda admiración por varios motivos. El primero por su labor al frente de la Cooperadora para la Nutrición Infantil (CONIN) en Argentina, Fundación que ha hecho una labor ingente por la dignidad y la salud de las familias más desfavorecidas de Latinoamérica. Cogió el testigo del Dr. Fernando Mönckeberg en Chile, su mentor, maestro, amigo e inspirador, y extendió la acción por toda Latinoamérica empezando por Mendoza y recorriendo las zonas más desfavorecidas de Argentina, desde Neuquén hasta Misiones, pasando por el Gran Buenos Aires. Y de ahí salto al Paraguay, Perú, Guatemala, México y sigue como si de Simón Bolívar se tratara extendiendo la revolución contra la desnutrición y el daño cerebral en Las Américas, y ahora con Nutrición Sin Fronteras en Gambia: ¡lleva 59 Centros CONIN abiertos! El segundo motivo es su Fe; no la fe de puertas adentro de tantos, si no la Fe de puertas afuera de pocos, una Fe que mueve montañas; en su caso montañas de solidaridad y apoyos a favor de la causa que él lidera. Lo

quiero y lo admiro por su Fe. El tercer motivo es por su alegría en la entrega diaria, por su entusiasmo en lo que hace, nunca le he oído quejarse y ni siquiera le he visto bostezar, y tiene un fino sentido del humor. Eso quizás responde a su fortaleza pero he visto a personas fuertes como robles que son estoicos y aburridos. Con Abel te ríes, a menudo a carcajada limpia. En cuarto lugar porque, a pesar de estar algo loco, es consciente de sus limitaciones y busca alianzas para conseguir sus objetivos, alianzas con empresarios e instituciones de toda índole siempre que comparten sus principios; recientemente ha establecido estrechas relaciones con el Vaticano y tiene sueños que seguro hará realidad gracias a su empeño, perseverancia y vocación de servicio. En quinto lugar por el amor y la generosidad transmitidos a sus hijas y su familia, por su forma de transmitir paz y sosiego a los que están a su lado. Y en sexto lugar, por pararme en algún número, por su honradez. Es un ejemplo de honradez y honestidad. Llegó a hipotecar su casa para poner en marcha CONIN y no recibe honorario alguno de esta institución, ni siquiera gastos o compensaciones por los viajes que realiza para la misma. Y con todo, no pretende dar lecciones a nadie, pero a nosotros nos las está dando cada día. Él asegura que atendiendo algunas pocas necesidades se puede erradicar la pobreza: primero nutrición, durante el primer año de vida de forma prioritaria, ya que es el período de mayor crecimiento del cerebro, incluyendo en este punto el afecto y contención que alimentarán la autoestima y seguridad del niño; así se formará una buena base para que la segunda necesidad a satisfacer rinda frutos: la educación (instrucción y cultura); luego agua corriente y caliente, cloacas y luz eléctrica en cada casa. A partir de ahí aparecerán nuevas generaciones con gran potencial para salir adelante de forma autónoma y, muy probablemente, solidaria.

Él, además de Presidir todo el Imperio CONIN pasa diariamente su consulta de pediatría, el sustento familiar, y se ha tenido que ocupar de sus cinco hijas al quedarse viudo de forma prematura. Cecilia, quien fue un artífice importantísimo del proyecto CONIN, les dejó en Noviembre del 2000 y a los pocos días recibía un trascendental apoyo de la Academia Nacional de Medicina, en Buenos Aires. Cecilia representa para Abel un reloj que se puso en marcha en su ausencia y le da fuerza e ilusión todos los días. El día que ese reloj se pare sabrá que ya hizo lo que debía y se les oirá haciendo planes juntos para que el hambre y la desnutrición sigan venciéndose en su ausencia.

No voy a enumerar sus más de 30 Premios y reconocimientos entre los que destacaría: el Premio Hipócrates de la Academia Nacional de Medicina, Doctor Honoris Causa por la Universidad Siglo XXI de Córdoba, Ciudadano Ilustre de la Ciudad de Mendoza, Mendocino del Año, varios Premios de Rotary Internacional, Visitante Ilustre de múltiples municipios y otros muchos reconocimientos internacionales, entre los que me gusta destacar el Premio Mataix 2013 que le otorgamos en Granada a la labor Institucional en favor de la Nutrición.

En nuestros viajes a Mendoza, con Adriana Ortiz, una farmacéutica mendocina que integrada en mi grupo en Las Palmas de Gran Canaria me instó a contactarle, Javier Aranceta, y los hermanos Luis y Pedro Peña, se fraguó lo que sería el inicio de una fructífera colaboración y amistad; nos mostró las entrañas de CONIN, entre malbec y shyrah, y conocimos a toda la Familia Albino y a la Familia CONIN, a Monckeberg y su esposa, y a tantos colegas y amigos de la Universidad de Cuyo y de las Instituciones de la región. Sin apenas conocerme me propuso como Profesor visitante en esa Universidad y me nombró Presidente Honorario de CONIN. Hemos colaborado estrechamente durante estos largos diez años y su modelo de Centro de Prevención junto al de Tratamiento de CONIN han determinado un modelo de atención nutricional (Centro de Recuperación y Educación Nutricional) adaptado a las necesidades del continente Africano, de la mano de la ONG Nutrición Sin Fronteras (NSF; dirigida por Mercè Vidal y de cuyo Comité Científico Abel Albino forma parte desde su fundación en 2005). La labor de Albino y Monckeberg, junto a la de José María Benagoa, y la necesidad de desarrollar el Proyecto CONIN por África, determinaron en definitiva la creación de nuestra ONG NSF.

Quisiera terminar retomando una frase que utilicé en mi Respuesta a los Discursos de Ingreso de los Académicos Fundadores de nuestra Academia en Barcelona, un ya lejano mes de Abril de 2009. Pertenecía al documento del informe de la comisión sobre los desafíos de la nutrición para el siglo XXI entregado al Comité Permanente de Nutrición (SCN Standing Committee on Nutrition) de Naciones Unidas. “*Vivir la vida bien nutrido es un derecho humano fundamental. La persistencia de la malnutrición, especialmente entre niños y madres, en este mundo de abundancia es inmoral. La mejoría de la nutrición en cualquier parte del mundo no es caridad sino un derecho de la sociedad, de la familia y del individuo. Es responsabilidad de la comunidad mun-*

dial encontrar la manera efectiva y los recursos de inversión necesarios para mejorar el sustento y evitar futuras e innecesarias cargas sociales y económicas. Con un esfuerzo colectivo en el ámbito internacional, nacional y comunitario, terminar con la malnutrición es un objetivo tanto creíble como alcanzable". Esta frase que es indudablemente cierta y contundente ya la hemos oído muchas veces desde tantos organismos internacionales. Va siendo hora de poner las soluciones a tantas buenas intenciones, y CONIN y el amigo Albino las tienen. No reinventemos la rueda y apliquemos la solución. La solución que está funcionando en Argentina, en muchos otros países Latinoamericanos, en Gambia, y que poco a poco esperemos se vaya difundiendo por todo el planeta hasta quebrar con la desnutrición y el hambre.

Gracias Abel por unirte a este grupo de Académicos amigos, que comparten tus ilusiones y quieren ayudarte en tus soluciones. Tu honoras a nuestra Academia. Que Dios y tu Cecilia te sigan dando fuerza y tesón en esta ardua lucha contra el hambre y la desnutrición a nivel local y global. Estamos a vuestro lado.

He dicho.

Referencias

1. Ortiz-Andrellucchi A, Peña-Quintana L, Saavedra-Santana P, Albino-Beñacar A, Monckeberg-Barros F, Serra-Majem L. Facing malnutrition and poverty: evaluating the CONIN experience. Nutr Rev. 2009; 67 Suppl 1: S47-55.
2. Ortiz-Andrellucchi A, Peña Quintana L, Albino Beñacar A, Mönckeberg Barros F, Serra-Majem L. Desnutrición infantil, salud y pobreza: intervención desde un programa integral. Nutr Hosp. 2006; 21: 533-41.
3. Albino AP; Monckeberg F. Desnutrición, el mal oculto. Mendoza, Caviar Bleu, 2004.



Salón de los Caballeros XXIV del Palacio de la Madraza de Granada,
9 de abril de 2013.

Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.
El recién investido Académico Numerario Excmo. Sr. D. Abel Pascual Albino Beñacar
flanqueado a la derecha por su Padrino en el Acto el Presidente de la Academia,
Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem, y a su izquierda por la Presidenta de la Sesión
Excm. Sra. D^a. María Dolores Suárez Ortega, Vicerrectora de Política Científica
e Investigación de la Universidad de Granada,
y el Académico Excmo. Sr. D. Luis Peña Quintana.



Suplementos de vitamina A y mortalidad en niños: la evolución de la evidencia científica

**Discurso pronunciado por el
Excmo. Sr. D. Reynaldo Martorell**

*En el acto solemne de recepción
como Académico Numerario
en Granada a 9 de abril de 2013*

y

**Contestación del
Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons**
Académico Numerario

*Excelentísimos Señores Académicos,
Señoras y Señores:*

Me honra profundamente exponer este Discurso de Ingreso a la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación. En este, hago un recuento de cómo ha evolucionado la evidencia científica sobre la repercusión de los suplementos de vitamina A en poblaciones deficientes en este nutriente, en relación a la mortalidad en niños. A lo largo de mi carrera, este tema ha sido de mi interés; y por ende, resalto el papel que he desempeñado en la evaluación de la evidencia y definición de políticas.

Los estudios del Profesor Alfred Sommer en Indonesia

A partir de los años cincuenta, se comenzó a ensayar la administración periódica de altas dosis de vitamina A como método de control de la xeroftalmía y la ceguera infantil, particularmente en la India e Indonesia¹. Al mismo tiempo, estudios epidemiológicos descriptivos, muchos de ellos llevados a cabo por el Profesor Alfred Sommer, ex-decano de la facultad de Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins, mostraron la relación entre la xeroftalmía y la morbilidad y mortalidad^{2,3}. Sin embargo, este tipo de evidencia, aun cuando se controle por factores de confusión, no establece la causalidad, la cual es importante para justificar programas masivos de administración de suplementos de vitamina A.

Para probar la causalidad de dichas relaciones, Sommer y colaboradores iniciaron un ensayo aleatorio (no doble ciego) del efecto de los suplementos de vitamina A en niños de la provincia de Aceh, en Indonesia; la prestigiosa revista *Lancet* publicó el estudio en 1986⁴. Se asignó de manera aleatoria un total de 229 aldeas al grupo que recibiría suplementos de vitamina A, y 221 aldeas al grupo control (sin placebo). En las aldeas asignadas a la intervención, se administraron 2 cápsulas de vitamina A (200.000 UI/cápsula) a niños de 12-71 meses de edad, al inicio y 6 meses después. La mortalidad durante el año de observación fue un 34% menor en las aldeas en donde se llevó a cabo la intervención en comparación con las aldeas control.

La reacción a los hallazgos del Profesor Sommer

Lo que demostraban los hallazgos resultaba difícil de creer. ¿Cómo es posible que una cápsula de vitamina A cada seis meses reduzca en un tercio la mortalidad en niños?; si ni siquiera otras intervenciones costosas, como la introducción del agua potable, higiene y saneamiento ambiental, tuvieron un efecto tan grande en la mortalidad. Hubo muchas cartas al editor en revistas importantes expresando escepticismo sobre el supuesto descubrimiento de “una cura mágica”.

A raíz de la polémica y la necesidad de replicar el estudio de Sommer, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos formó en agosto de 1986 un subcomité para la prevención y control de la deficiencia de vitamina A con financiamiento de la Agencia Internacional del Desarrollo (USAID, por sus siglas en inglés)⁵. Yo fui nombrado presidente del subcomité, conformado por un grupo interdisciplinario; y publicamos el informe al año siguiente, en 1987. El objetivo central fue orientar a los organismos internacionales, en particular a la USAID, sobre las mejores opciones metodológicas para los nuevos estudios que se implementarían con su financiamiento en Filipinas, Sudán, India y Bangladesh. Otros organismos apoyarían estudios en otros países. La primera sesión del subcomité fue pública e inició con una presentación del estudio de Indonesia a cargo del Profesor Sommer, seguida de una crítica de mi parte a su diseño y metodología. Me esmeré en señalar la gran contribución que representaba su estudio y la promesa que representaban sus hallazgos, pero también enfaticé que era necesario identificar sus deficiencias a fin de mejorar la calidad metodológica de los estudios que vendrían. Lo noté tenso e incómodo, pero desde entonces hemos sido buenos amigos.

Entre las deficiencias del estudio de Indonesia resaltaban las siguientes: el diseño no fue doble ciego y por lo tanto está expuesto a muchos sesgos; la mortalidad reportada fue menor que las estadísticas nacionales, sugiriendo sesgos en medición; hubo sub-registro de niños menores y errores en la edades reportadas en niños mayorcitos; se encontraron diferencias en la encuesta basal entre grupos, las cuales podrían resultar en una sobreestimación del efecto de vitamina A; faltó información en la encuesta basal sobre concentraciones de retinol sérico; se encontraron efectos en la mortalidad curiosamente más pronunciados en niños mayores, así como ausencia de impacto en niñas, entre

otras observaciones. El subcomité recomendó un diseño doble ciego (pero dos miembros objetaron el uso de placebos), definió los parámetros para estimar los tamaños de muestra, propuso que los estudios tuvieran por lo menos dos años de duración, recomendó mediciones en la línea basal de mortalidad y deficiencia de vitamina A, y propuso recomendaciones específicas sobre la metodología que habría de usarse.

Metaanálisis de la administración de suplementos de vitamina A

En pocos años se llevaron a cabo varios ensayos. En 1992, el Subcomité de Nutrición (SCN) del Consejo Administrativo de Coordinación de las Naciones Unidas, en nombre de los organismos interesados del sistema de las Naciones Unidas, y en respuesta al interés de organismos donantes afines, pidió que se hiciera un análisis objetivo e independiente de la experiencia adquirida hasta la fecha respecto de la administración de suplementos de vitamina A en la morbilidad y mortalidad. En respuesta a esas recomendaciones, el Organismo Canadiense de Desarrollo Internacional (CIDA, por sus siglas en inglés) ofreció financiar al SCN para que este llevara a cabo un metaanálisis de la información. Se formó un comité presidido por el recientemente fallecido Profesor George Beaton y su servidor.

Logramos llevar a cabo un metaanálisis de ocho ensayos clínicos el cual confirmó los hallazgos del Profesor Sommer⁶. Se incluyeron 164.325 niños en el análisis. La mejora del estado nutricional de vitamina A en niños de 6 meses a 5 años de edad redujo las tasas de mortalidad cerca de un 23% en poblaciones que tenían al menos una baja prevalencia de signos clínicos de hipovitaminosis A. El efecto observado con la administración de suplementos de vitamina A, en riesgo relativo (RR), fue de 0,77 (intervalo de confianza del 95%: 0,68 - 0,88; $p < 0,001$) y no varió según el sexo ni la edad. Sin embargo, se salvaron más vidas en los grupos de menor edad, ya que en estos, la mortalidad es mayor. Se halló un RR significativo en las defunciones atribuibles a diarrea y sarampión, pero no en las atribuibles a infección respiratoria. La notable variabilidad de los efectos en los distintos ensayos no se pudo explicar a partir de descriptores de la población (valores antropométricos en la línea basal, prevalencia de xeroftalmía, perfil de edad

y tasa de mortalidad inicial). Por falta de datos no se pudieron derivar conclusiones definitivas sobre la repercusión en la mortalidad en niños menores de 6 meses y en medios donde existen pruebas bioquímicas pero no clínicas de hipovitaminosis A. También se revisaron los resultados de más de veinte estudios de morbilidad. No se observaron efectos consistentes en la incidencia o prevalencia de infecciones diarreicas y respiratorias. La mejora del estado nutricional de vitamina A, al parecer, redujo la morbilidad grave, en particular la atribuible al sarampión.

El metaanálisis tuvo un efecto contundente en políticas y programas. Los organismos internacionales y agencias donantes, en particular CIDA, iniciaron o reforzaron programas de administración de suplementos de vitamina A en países en vías de desarrollo. Las coberturas de estos programas, y en particular en los países más pobres donde se ha puesto mucho más énfasis, han mejorado a través del tiempo. Sin duda se han salvado muchas vidas.

Mediante un metaanálisis que se llevó a cabo en el año 2010⁷, el cual incluyó más información de la que la que tuvimos en 1993, se encontró básicamente lo mismo que encontramos en nuestro metaanálisis. Este nuevo metaanálisis demostró que la administración de suplementos de vitamina A redujo la mortalidad en niños de 6 meses a 5 años de edad en un 24% (nosotros estimamos una reducción del 23% en 1993) y la mortalidad asociada a diarreas en un 28%. Con mayor información se ha logrado concluir que la administración de suplementos de vitamina A reduce la incidencia de diarrea y sarampión pero no se pudieron detectar efectos en la morbilidad o mortalidad asociada a infecciones respiratorias.

El estudio DEVTa de la India: ¿sigue teniendo impacto la vitamina A sobre la mortalidad en niños?

La publicación de un estudio de administración de suplementos de vitamina A cada 6 meses a 1 millón de niños preescolares del norte de la India ha desatado una nueva polémica⁸. Se trata de un ensayo aleatorio grupal (estudio llamado DEVTa, realizado en el estado de Uttar Pradesh) llevado a cabo en un contexto programático; es decir, es un estudio de efectividad y no de eficacia, como los ensayos incluidos en

metaanálisis previos. El tamaño de la muestra fue enorme. Aleatoriamente se asignaron 36 “blocks” (unidad administrativa con ~ 100.000 habitantes) al grupo de intervención, y 36 al grupo control. El estudio incluyó 8.338 aldeas, cada una con un centro *Anganwadi* (centro de asistencia nutricional, cubre ~ 1.000 habitantes); y buscó mejorar el programa de distribución de vitamina A en el grupo de “intervención”, para luego comparar la mortalidad en niños de 6-72 meses de este grupo con la de los niños en el grupo control. El grupo control siguió recibiendo el programa usual, a sabiendas de que tenía baja cobertura. Se trató que los niños de 6 a 72 meses de edad recibieran una cápsula de vitamina A (200.000 UI) cada 6 meses, y para ello, se destinó un día específico para que la *Anganwadi Worker* (AWW, la encargada del centro), distribuyera las cápsulas de vitamina A a todos los niños de la comarca del centro. En los cinco años de duración, más de 2 millones de niños recibieron vitamina A en el grupo de intervención.

Los autores reportaron 86 % de cobertura de la distribución de suplementos de vitamina A en el grupo de intervención y no reportaron la cobertura del programa usual en el grupo control. La medición de la mortalidad se logró mediante 18 supervisores que utilizando motocicletas visitaron las aldeas cada seis meses; y, específicamente, cada hogar donde se reportó una muerte en el año previo. Para averiguar quiénes habían muerto, los supervisores consultaron a las AWW, examinaron sus registros y entrevistaron a informantes clave. También se recolectó información sobre el estado nutricional de vitamina A. Se seleccionó aleatoriamente un centro *Anganwadi* por “block”; y la AWW escogió, a su conveniencia, 30 niños de la lista de los cuales se recolectó información de sus signos clínicos y se tomó una muestra de sangre venosa. La sangre recolectada durante la primera mitad del estudio se contaminó y no fue analizada. Al llevar a cabo los análisis de mortalidad, no se pudo estimar el denominador con precisión y por eso se usó el número de muertes por centro *Anganwadi* como variable de desenlace.

Los resultados principales del estudio fueron los siguientes:

- El retinol sérico aumentó en el grupo de intervención ($n=2.581$), en comparación con el grupo control ($n=2.584$): $0,72 \mu\text{mol/L}$ vs $0,62 \mu\text{mol/L}$; $p<0,00001$.

- La prevalencia de manchas de Bitot fue menor en el grupo de intervención, en comparación con el grupo control: 1,4% vs 3,5% (valor de p no presentado; probablemente significativo).
- Las muertes por centro *Anganwadi* fueron similares en ambos grupos: 3,01 en el grupo de intervención vs 3,15 en el grupo control.
- Asimismo, la razón de mortalidad (intervención/control) no fue significativa, 0,96 (95 % IC, 0,89 - 1,03), $p=0,22$. Esto implica una reducción no significativa de tan solo 4%.

Los autores también reportaron un metaanálisis en el cual combinaron los resultados previos de 8 ensayos de eficacia (que mostraban una reducción significativa del 23% en la razón de mortalidad) con los resultados del estudio DEVTA de la India. Este último, por ser un estudio tan grande, redujo notablemente la estimación de la reducción en mortalidad al 11%, aunque esta cifra permaneció estadísticamente significativa (razón de mortalidad 0,89, intervalo de confianza del 95 % de 0,84 - 0,95, $p<0,001$).

La respuesta de la comunidad científica al estudio DEVTA

El mundo ha cambiado desde que se llevaron a cabo los estudios de administración de suplementos de vitamina A y mortalidad en niños en los años ochenta y noventa. La situación nutricional ha mejorado notablemente; por ejemplo, la prevalencia de keratomalacia ha desaparecido en muchos países, aunque todavía existe evidencia de concentraciones bajas de retinol sérico en muchos lugares. La incidencia de sarampión ha disminuido debido a la alta cobertura de vacunación; asimismo, las infecciones por diarrea han disminuido donde ha mejorado, tanto la calidad del agua, como las prácticas de higiene y el saneamiento ambiental. La mortalidad en niños ha disminuido notablemente en casi todos los países pobres. Llegará el día en que la administración de suplementos de vitamina A, a niños preescolares será innecesaria ya que la mortalidad por sarampión y diarrea habrá disminuido debido a las medidas implementadas. ¿Estamos en ese momento? Posiblemente sí en los países de ingresos medios, como

el cono sur de Sudamérica. Recordemos que nunca se llevaron a cabo estudios en poblaciones con evidencia de concentraciones bajas de retinol pero sin la presencia de signos clínicos. Por lo tanto, es completamente plausible que nuevos estudios no demuestren un impacto en la mortalidad en ciertos países del antiguamente llamado “tercer mundo”, donde las condiciones de salud y nutrición de los niños hayan mejorado.

Pero la situación en las zonas rurales del estado indio de Uttar Pradesh es muy diferente a la de los países de ingresos medios: hay evidencia de signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina A. Se observan tasas altas de desnutrición aguda y de baja talla, así como de diarrea y los sistemas de salud son deficientes en calidad y cobertura. Por eso, la situación es similar a la de los lugares donde se hicieron los estudios previos de distribución de suplementos de vitamina A y mortalidad en niños. Entonces, los hallazgos del estudio DEVTA en la India son inesperados. Por la importancia del tema, el estudio DEVTA debe ser escudriñado con esmero, tal como ocurrió en el caso del estudio del Profesor Sommer en Indonesia⁴.

Se han publicado varias cartas al editor sobre el estudio DEVTA, incluyendo una en *Lancet*, escrita por Sommer, West y su servidor⁹, en la que argumentamos que el estudio tuvo muchas deficiencias metodológicas. No debemos olvidar que no fue un ensayo clínico aleatorizado; tampoco un estudio de eficacia bajo condiciones controladas, fue una evaluación programática.

Nos llaman la atención las cifras de cobertura y, para las personas que conocen el sistema de salud en las zonas rurales del norte indio, son difíciles de creer: 96 % de los niños de 6-72 meses que fueron “registrados” por la AWW en sus cuadernos, recibieron cápsulas de vitamina A; y, 72 % de los “no registrados” (por lo tanto, no se incluyen en la programación usual de servicios de los centros *Anganwadi*), arrojando una cifra del 86 % en la población total. Del año 2005 al 2006, poco después de que concluyó el estudio DEVTA, una encuesta nacional (NFHS3) encontró que solo el 6 % de los niños de 6-59 meses recibieron vitamina A en los 6 meses previos a la encuesta en Uttar Pradesh, el estado indio donde se hizo el estudio¹⁰. Nos preguntamos: ¿cómo se logró una cobertura tan alta con solo medio día de entrenamiento a la AWW y sin ningún incentivo monetario o de otra naturaleza? La información de mortalidad, la principal variable de desenlace,

difícilmente es confiable puesto que cada uno de los supervisores era responsable de 500 aldeas y de más de 50.000 niños.

Los autores enfatizan haber demostrado que hubo una disminución significativa en la prevalencia de las manchas de Bitot y un aumento en la concentración sérica de retinol en el grupo de intervención, en comparación con el grupo control; esto, según los autores, significa que la intervención fue efectiva en mejorar el estado nutricional de vitamina A. Esto podría tener otra explicación: los datos de retinol sérico se obtuvieron de niños seleccionados por la AWW a su conveniencia. Estos niños probablemente vivían cerca del centro y fueron, sin duda, los que tuvieron una mayor probabilidad de recibir las cápsulas de vitamina A. Para evitar sesgos, los datos de retinol séricos debieron recolectarse en una muestra aleatoria entre todos los niños de las aldeas escogidas también aleatoriamente. Por último, al igual que otros¹¹ proponen en su carta al editor de *Lancet*, cuestionamos la validez de un metaanálisis que mezcla estudios de eficacia con una evaluación programática.

Reflexiones finales

En un comentario que acompañó la publicación del artículo del nuevo estudio indio, Garner y colegas¹² especulan que la tardanza en publicar los datos (se hicieron presentaciones en reuniones científicas en el 2008) se debió al esmero con que los autores analizaron los datos anticipando “ataques malintencionados y detallistas”. En la respuesta a las cartas al editor, los autores del estudio DEVTA proponen que la evaluación crítica de la evidencia debe de separarse de la abogacía y comentan que las respuestas a su estudio vienen de dos campos con opiniones ya formadas: los críticos de programas de administración de suplementos de vitamina A que enfatizan el resultado negativo del estudio, y los que apoyan los programas que cuestionan su validez¹³. Sin duda nos incluyen en el segundo grupo.

Creo que dada la importancia de la evidencia en diferentes contextos sobre los efectos de los suplementos de vitamina A, es válido evaluar la validez metodológica del estudio DEVTA, al igual que toda la evidencia científica. A pesar de que la India fue un país pionero en programas de distribución de suplementos de vitamina A y las condi-

ciones de salud y nutrición de sus niños permanecen deplorables, ya se pide el abandono de estos programas, dados los hallazgos del estudio DEVTA¹⁴. A escala global, el apoyo y recursos dirigidos a los programas de suplementos de vitamina A pueden mermar por la misma razón. Creo que en lo que algunos estamos de acuerdo es en actualizar la evidencia, tanto de eficacia como de efectividad; y hacer esto en diferentes contextos. Los diseños y metodologías deben ser adecuados, particularmente en el caso de evaluaciones programáticas que son más complejas¹¹. Se tendrán que tomar en consideración los aspectos éticos ya que no suministrar la vitamina A a los niños del grupo control en lugares donde existe evidencia de deficiencia puede poner sus vidas en peligro¹⁵. El diseño del estudio DEVTA, con una metodología apropiada, es una de varias opciones.

He dicho.

Referencias

1. West KP Jr, Sommer A, Delivery of oral doses of vitamin A to prevent vitamin A deficiency and nutritional blindness. Geneva: World Health Organization; 1987. (ACC/SCN State-of-the-art-Series, Nutrition Policy Discussion Paper 2).
2. Sommer A, Tarwotjo I, Hussaini G, Susanto D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. Lancet. 1983; 2: 585-8.
3. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr. 1984; 40: 1090-5.
4. Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E, West KP Jr, Loeden AA, Tilden R, et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomized controlled community trial. Lancet. 1986; 1: 1169-73.
5. National Research Council. Vitamin A supplementation: methodologies for field trials. Subcommittee on Vitamin A Deficiency Prevention and Control, Committee on International Nutrition Programs, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. Washington, D.C.: National Academy Press, 1987.
6. Beaton GH, Martorell R, Aronson KJ, Edmonston B, McCabe G, Ross AC et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young

- child morbidity and mortality in developing countries. Geneva: World Health Organization; 1993. (ACC/SCN State-of-the-art-Series, Nutrition Policy Discussion Paper 13).
7. Imdad A, Herzer K, Mayo-Wilson E, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD008524.
 8. Awasthi S, Peto R, Read S, Clark S, Pande V, Bundy D, et al. Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9876): 1469-77.
 9. Sommer A, West KP Jr, Martorell R. Vitamin A supplementation in Indian Children. *Lancet*. 2013; 382(9892): 591.
 10. International Institute for Population Sciences and Macro International. National family health survey (NFHS-3), India, 2005–06: Uttar Pradesh. Mumbai: IIPS, 2008.
 11. Habicht JP, Victora C. Vitamin A supplementation in Indian children. *Lancet*. 2013; 382(9892): 592.
 12. Garner P, Taylor-Robinson D, Sachdev HS. DEVTA: results from the biggest clinical trial ever. *Comment*. *Lancet*. 2013; 381(9876): 1439-41.
 13. Peto R, Awasthi S, Read S, Clark S, Bundy D. Vitamin A supplementation in Indian children - Authors' reply. *Lancet*. 2013; 382(9892): 594-6.
 14. Kapil U, Sachdev HPS. Massive does vitamin A programme in India-Need for a targeted approach. *Indian J Med Res*. 2013; 138(3): 411-7.
 15. Mannar V, Schultink W, Spahn K. Vitamin A supplementation in Indian children. *Lancet*. 2013; 382(9892): 591-2.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académico Numerario de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación del
Excmo. Sr. D. Reynaldo Martorell**

**a cargo del Académico Numerario
Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons**

*En la Sesión de la Academia celebrada
en Granada a 9 de abril de 2013*

Reynaldo Martorell es un noble candidato para ser investido como Académico en la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación. Nosotros coincidimos en los mismos círculos desde hace años. Estuvimos entre los *enfants terribles* internacionales, trabajando en el Instituto de Nutrición de Centro America y Panamá (INCAP) en Guatemala en los años dorados de los setenta. Reynaldo, un hondureño y centroamericano, partió luego, para iniciar una carrera distinguida en instituciones de los Estados Unidos e internacionalmente. Yo, un médico de Boston, he radicado en la República de Guatemala durante 38 años. Ambos pertenecemos a la Fundación Internacional de Nutrición “Nevin Scrimshaw” con sede en Boston. Y hoy, los dos hemos encontrado un hogar en la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

Los logros y laureles en investigación, además de los honores del nuevo Académico, son innumerables. Cabe mencionar que es miembro electo del Instituto de Medicina de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos de América y el ganador del Premio Carlos Slim en Salud. Es autor o coautor de 132 artículos indexados en *Medline*. Su grupo de investigación de la Universidad de Emory, junto con el estudio longitudinal del INCAP, en el oriente de Guatemala, forma parte del consorcio académico COHORTS (cohorte) con Brasil, India, Filipinas y Sudáfrica.

En mi opinión personal, Reynaldo ha destacado en dos áreas que tocan las vidas cotidianas de profesionales que trabajan en comunida-

des y con nutrición comunitaria. El profesor Martorell está más identificado con la comunidad de nutrición académica, pero hizo su doctorado en Antropología Física. El manual, *Anthropometric Standardization Reference Manual*, editado por Timothy Lohman et al., ha sido la biblia para antropometristas trabajando en clínicas comunitarias y encuestas poblacionales. El tercer autor en el “et al.” es, ni más ni menos, que Reynaldo Martorell. Igualmente, práctico y ubicuo en su alcance e impacto en nutrición comunitaria, ha sido el paradigma de la *ventana-de-oportunidad de los primeros mil días* de la vida de un niño o niña para garantizar supervivencia, asegura el crecimiento óptimo y la maximización del desarrollo. La síntesis retórica se atribuye a la Secretaría de Estado, Hillary Rodham Clinton. La evidencia científica para la *ventana-de-oportunidad* surge en gran parte de las revelaciones de la eficacia, en un determinado momento, de la intervención nutricional en el estudio longitudinal en Guatemala; Reynaldo ha sido el exponente principal de los antecedentes que apoyan la inversión en programas para mujeres gestantes y lactantes, además de las mejoras en la alimentación complementaria.

El mensaje que nos trae el Discurso es el de la evolución durante 20 años de una política para beneficiar la supervivencia infantil en rincones pobres del Globo. En 1993, el Profesor George Beaton y una comisión de la ACC-SCN (por sus siglas en inglés) de la ONU, presentaron los resultados de una evaluación de la evidencia sobre la hipótesis que los suplementos de vitamina A previnieran mortalidad por infecciones infantiles. Reynaldo formó parte de aquella comisión. Concluyeron, astuta y correctamente, que la administración periódica de vitamina A tiene un impacto importante en reducir la mortalidad infantil en zonas con hipovitaminosis A endémica. Al mismo tiempo, presentaron un ejemplo y sentaron un precedente sobre el uso de revisiones sistemáticas en la resolución de dilemas en políticas públicas relacionadas con la nutrición.

Reynaldo Martorell correctamente destaca la controversia –y a veces resistencia abierta– que ha confrontado la implementación de las intervenciones con vitamina A. Siempre ha habido retos y desafíos; el más grande emergió en 2013 con la publicación de los resultados del estudio de intervención “DEVTA” en *Lancet*. A pesar del poder estadístico de un millón de participantes de la India en la prueba, las críticas de conclusiones no válidas presentadas son convincentes y contun-

dentos, por lo menos a mi juicio, para que continuemos con la conclusión de 20 años de la comisión de ACC-SCN. Es decir, la evidencia creíble y válida apunta en forma contundente a una eficacia de la administración periódica de suplementos de vitamina A, en reducir la mortalidad infantil. Los programas de intervención con vitamina A deberían mantener las coberturas más completas en las zonas donde su existencia esta aún justificada.

Pero un tamaño único de zapato no le ajusta a todos los pies. El mundo está en transición, incluso en las poblaciones históricamente más pobres y desaventajadas. Observamos la *transición epidemiológica*, en la cual las tasas y patrones de morbilidad y mortalidad están mejorando debido a cambios en comunicaciones, prevención, educación de la mujer y en la estructura de las comunidades. Cuando ya no existe nada –o casi nada– de mortalidad por prevenir, las medidas “de supervivencia infantil” pierden su costo-eficiencia si no su verdadero sentido. Vemos la *transición nutricional*, en la cual el patrón de consumo dietético está cambiando a incluir más proteína de origen animal, entre otras cosas. Cuando ya no existe la hipovitaminosis A, cualquier concepto de “la prevención de mortalidad” se vuelve una contradicción, tanto semántica como práctica.

La abogacía para la vigencia y aplicación de normas de salud pública es noble y vital. El mensaje de nuestro nuevo Académico representa esta abogacía. Pero las medidas y los medios de eliminar la deficiencia de vitamina A, en una manera sostenible, están al alcance de muchas poblaciones que solamente conocen programas de suplementos con la vitamina. Un segundo frente de abogacía debe surgir hacia la divulgación de las *buenas nuevas* de fortificación de productos básicos y biofortificación de cereales y hortalizas.

En fin, felicito en forma personal al Profesor Martorell por su carrera sobresaliente y por la información que nos trae, y le doy la más cordial bienvenida como Académico en la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

He dicho.



Salón de los Caballeros XXIV del Palacio de la Madraza de Granada,
9 de abril de 2013.

Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

El recién investido Académico Numerario Excmo. Sr. D. Reynaldo Martorell flanqueado a la derecha por su Padrino en el Acto el Excmo. Sr. D. Noel W. Solomons, y a su izquierda por el Presidente de la Academia Excmo. Sr. D. Lluís Serra Majem, la Presidenta de la Sesión Excma. Sra. D^a. María Dolores Suárez Ortega, Vicerrectora de Política Científica e Investigación de la Universidad de Granada, y el Académico Excmo. Sr. D. Luis Peña Quintana.



Nutracéuticos: nueva perspectiva

Discurso pronunciado por el
**Excmo. Sr. D. Fermín Sánchez
de Medina Contreras**

*En el acto solemne de recepción
como Académico de Honor
en Granada a 9 de abril de 2013*

y

Contestación del
Excmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández
Académico Fundador

*Excelentísimos señores académicos,
señoras y señores:*

C omienzo esta intervención con una historia que parte de los primeros años en los que Federico Mayor ocupó la Cátedra de Bioquímica en la Facultad de Farmacia de Granada. En el curso 1966-1967, Federico Mayor se desplazó a Oxford para trabajar con Krebs (Sir Hans Krebs, “el del ciclo”), de quien tomó la idea de hacer una investigación bioquímica aplicada a la fisiología y a la farmacología, como correspondía a su enclave en una facultad de Farmacia. Fue precisamente Krebs quien le aconsejó estudiar el efecto de las biguanidas sobre la gluconeogénesis con una técnica que entonces nos resultaba espectacular: el hígado perfundido con circulación extracorpórea.

Las biguanidas (metformina y fenformina) son derivados sintéticos de la galegina, producto extraído de la *Galega officinalis*, hierba medicinal indicada para aliviar síntomas como la sed y la poliuria, ya utilizada en el siglo XVIII y, según algunos autores, incluso en la Europa medieval. En el año 1920 se ensaya con algún éxito la propia galegina para el tratamiento de la diabetes, y en 1970 la metformina y la fenformina se introducen en la práctica clínica. Al final de esta década aparecen datos que parecen indicar que las biguanidas ejercen su efecto hipoglucémico al inhibir la gluconeogénesis, lo que confirmamos nosotros para la fenformina utilizando la técnica de la perfusión hepática en ratas. El efecto inhibidor sobre la gluconeogénesis justifica la retirada para el uso clínico de la fenformina, al asociarse en algunos casos con problemas de acidosis láctica, mientras que la metformina es en la actualidad el primer fármaco de elección para la diabetes tipo 2.

Durante algunos años, nuestra investigación siguió utilizando la técnica de la perfusión aunque con otros objetivos. Así, logramos demostrar que la perfusión con bajos niveles de glucosa circulante estimulaba a la fosfoenolpiruvato carboxikinasa, enzima clave de la gluconeogénesis, a través del aumento del AMP cíclico, lógicamente sin intervención hormonal.

Algunos años después, en 1987, los bioquímicos recibimos una información que resultó clave para entender mejor la regulación del metabolismo. Concretamente, se proporcionó evidencia suficiente de que dos actividades proteín kinasa que inactivaban enzimas clave en

la síntesis del colesterol y de los ácidos grasos (hidroximetil glutaril CoA reductasa y acetil CoA carboxilasa respectivamente) eran funciones distintas de una misma proteína enzimática. Ambas inactivaciones respondían al AMP por lo que enzima “nueva” se denominó AMPK (kinasa activada por el AMP). Esta enzima está considerada en la actualidad como un regulador fundamental de la homeostasis celular. Una vez activada por el AMP (también por el ADP) a través de una AMPK kinasa (especialmente la LKB1, ya conocida como supresora de tumores), la AMPK inhibe las vías enzimáticas consumidoras de energía (síntesis de ácidos grasos, síntesis de colesterol o gluconeogénesis) y estimula las vías generadoras de energía (oxidación de ácidos grasos o glucolisis). Por lo que refiere al metabolismo glucídico, la AMPK incrementa también la captación tisular de glucosa a través de la síntesis y traslocación a la membrana de los transportadores GLUT1 y GLUT4. Además, la activación de la AMPK inhibe la proliferación celular. En los últimos años se ha demostrado que la AMPK no solo es un regulador del metabolismo energético celular sino que está implicada en la regulación energética a nivel del organismo. Es notable, por ejemplo, que la adiponectina y la leptina la activen y que la resistina la inhiba. De hecho, las deficiencias en la funcionalidad de la AMPK se asocian con alteraciones metabólicas entre las que destaca la resistencia a la insulina, obesidad y problemas cardiovasculares.

La conexión de la AMPK con la diabetes llevó a comprender mejor el mecanismo de acción de la metformina. Se sabía que la metformina inhibía la producción de glucosa por el hígado y que incrementaba la captación de glucosa por el tejido muscular. Además, la metformina hacía decrecer el depósito lipídico hepático en ratones obesos. De hecho, Zhou y colaboradores demostraron en el año 2001 que la metformina originaba dichas acciones a través de la activación de la AMPK. Por estas fechas se confirmó también que el efecto de la metformina sobre el estado energético celular se realizaba a través de la inhibición del complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, algo que se venía sugiriendo desde muchos años antes.

Más recientemente se ha demostrado que la AMPK se activa también por una serie de sustancias de origen vegetal consideradas como nutracéuticos o utilizadas por la medicina tradicional. Se incluyen aquí resveratrol, epigalocatequina galato (EGCG), capsaicina, quercentina, curcumina, berberina e hispidulina, así como salicilato. El meca-

nismo común a todos ellos es la inhibición de la actividad mitocondrial, con el consiguiente descenso del estado energético. Se sabe ya que resveratrol y la EGCG son inhibidores de la ATP sintasa mientras que la curcumina es un desacoplante de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa.

Es interesante añadir que el efecto del resveratrol sobre la AMPK está relacionado de forma positiva con su conocida acción sobre las sirtuínas (SIRT1). La AMPK activa a SIRT1, probablemente a través del aumento de NAD. Pero, a su vez, la activación de SIRT supone un estímulo para la LKB1, la kinasa necesaria para la fosforilación de la AMPK.

La relación entre la metformina, la AMPK y algunos nutracéuticos abre nuevas perspectivas para comprender sus beneficios para la salud. Tal como han considerado Hardie DG y colaboradores, “*Sospechamos que algunos de los productos vegetales que son activadores de la AMPK pueden haber evolucionado como venenos mitocondriales para impedir el pastoreo de herbívoros e insectos, o las infecciones por patógenos. A este respecto es interesante resaltar que la metformina, derivada de la galega, un producto natural extraído de la Ruda caprina (Galega officinalis) es también un potente activador de la AMPK. De hecho, esta planta ha sido considerada como una hierba venenosa para los herbívoros (incluyendo seguramente a las cabras). Por otra parte, el resveratrol se produce en las uvas en respuesta a las infecciones fúngicas. Así, de forma paradójica, muchos agentes beneficiosos para la salud mediante la activación de la AMPK podrían ejercer su efecto mediante su acción tóxica sobre la mitocondria*”.

He dicho.

Referencias

1. Cantó C, Jiang LQ, Deshmukh AS, Mataki C, Coste A, Lagouge M, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2010; 11: 213-9.
2. Fullerton MD, Steinberg GR. SIRT1 takes a backseat to AMPK in the regulation of insulin sensitivity by resveratrol. *Diabetes.* 2010; 59: 551-3.
3. Hardie DG, Carling D, Gamblin SJ. AMP-activated protein kinase: also regulated by ADP? *Trends Biochem Sci.* 2011;36: 470-7.
4. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern. *Chem Biol.* 2012; 19:1222-36.
5. Hawley SA, Fullerton MD, Ross FA, Schertzer JD, Chevtzoff C, Walker KJ, et al. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. *Science.* 2012; 336 (6083): 918-22.
6. Lage R, Diéguez C, Vidal-Puig A, López M. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends Mol Med.* 2008; 14: 539-49.
7. Medina JM, Sánchez-Medina F, Mayor F. Effect of phenformin on gluconeogenesis in perfused rat liver. *Rev Esp Fisiol.* 1971; 27: 253-6.
8. Moreno FJ, Sánchez-Urrutia L, Medina JM, Sánchez-Medina F, Mayor F. Stimulation of phosphoenol pyruvate carboxykinase (guanosine triphosphate) activity by low concentrations of circulating glucosa in perfuse rat liver. *Biochem J.* 1975; 150: 51-8.
9. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2000; 348: 607-14.
10. Stephenne X, Foretz M, Taleux N, van der Zon GC, Sokal E, Hue L, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia.* 2011; 54: 3101-10.
11. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Cli Invest.* 2001; 108: 1167-74.

**Contestación al discurso de ingreso como
Académico de Honor de la Academia Española
de Nutrición y Ciencias de la Alimentación del
Excmo. Sr. D. Fermín Sánchez de Medina Contreras**

**a cargo del Académico Fundador
Excmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández**

*En la Sesión de la Academia celebrada
en Granada a 9 de abril de 2013*

El Prof. Fermín Sánchez de Medina Contreras nació en Ubrique de familia ilustre cuyos ancestros bien conocidos, muchos de ellos médicos y farmacéuticos se alejan hasta 1699. Licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada en 1963, se integró en el equipo de investigación dirigido por Federico Mayor Zaragoza y realizó su tesis doctoral obteniendo la calificación de Sobresaliente cum Laude y Premio Extraordinario en 1967. En el curso siguiente desarrolló su actividad investigadora en el laboratorio del Dr. Senez, en el CNRS de Marsella, becado por el gobierno francés. Posteriormente regresó al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Granada en el que siguió su carrera investigadora y docente. En esta Facultad fue sucesivamente Becario, Ayudante, Profesor Adjunto y Profesor Agregado, alcanzando la Cátedra de Bioquímica en 1977 hasta 2013, año en el que se ha jubilado como Catedrático emérito de la Universidad de Granada. Es, además, Farmacéutico Especialista en Bioquímica Clínica.

Ha dirigido 17 tesis doctorales y publicado más de 70 trabajos científicos en revistas internacionales. Es autor de varios libros y ha colaborado en diversos textos de Bioquímica y ciencias relacionadas. Es Coeditor del Tomo I del Tratado de Nutrición sobre Bases fisiológicas y bioquímicas de la Nutrición.

Ha sido Secretario (1973-1977) y Decano (1981-1985) de la Facultad de Farmacia de Granada. Asimismo, ha sido Presidente de la Academia

mia Iberoamericana de Farmacia (1993-1998). La Universidad de Granada le concedió en 2008 el Premio de Excelencia Docente de la Universidad de Granada 2008

El Profesor Sánchez de Medina viene desarrollando una labor creciente en la formación continuada de los profesionales farmacéuticos (ha organizado y colaborado en una gran cantidad de cursos relacionados con los análisis clínicos, aspectos nutricionales y, sobre todo, oficina de farmacia). Estos cursos se han desarrollado a partir del año 1983 en la Facultad de Farmacia de Granada y los Colegios Farmacéuticos de Andalucía, Murcia, Alicante, Castellón, Valladolid y Palencia. Actualmente, colabora con la Fundación Iberomericana de Nutrición como miembro de su Comité Científico, entre otros aspectos, en la traducción de documentos de la FAO para la difusión en Iberoamérica.

Conocí al Profesor Sánchez de Medina en el año 1969, a su regreso de Marsella, cuando era tan sólo un estudiante interno del Departamento de Bioquímica. Allí bajo su dirección hice mi tesina y mi tesis doctoral. Él me ayudó a decidir el tema de trabajo en ambos casos. En el caso de la tesis, la elección en realidad supuso abrir una nueva área de investigación sobre la composición de nucleótidos de la leche humana y sus efectos biológicos, que tantos frutos científicos han dado en los últimos cuarenta años. Esta entrada en el mundo de la nutrición pediátrica, más allá de la participación directa en la detección de enfermedades metabólicas en el Centro de Investigación de Anormalidades Metabólicas y Cromosómicas (CIAMIC), creado por el Prof. Mayor Zaragoza, hizo que pronto abordásemos otros temas como la alimentación de los niños de bajo peso con la colaboración de pediatras ilustres como los Prof. Martínez Valverde, Molina Font y el Dr. Rafael Robles. En el año 1983 se nos concedió el Premio Nacional de Investigaciones Perinatológicas. En ese mismo año creó el Grupo de investigación “Bioquímica Nutricional: implicaciones terapéuticas”, actualmente considerado como Grupo de Investigación de Excelencia de la Junta de Andalucía. Las décadas de los ochenta y noventa fueron especialmente productivas y en ese tiempo, con su apoyo y dedicación me ayudó y propició mi acceso a Profesor Titular y Catedrático de la Universidad de Granada y posteriormente director del Grupo de excelencia anteriormente mencionado.

Como investigador, el Profesor Sánchez de Medina siempre fue una persona aguda que hacía planteamientos e hipótesis simples basadas

en criterios estrictamente científicos, alejados de las especulaciones innecesarias. Y a la hora de escribir los resultados y discutirlos, sus conocimientos metabólicos hacían fácil la interpretación.

Si hay algo que ha definido al Profesor Sánchez de Medina es su amor por la docencia. En su perfil como docente siempre destacó su sencillez de planteamientos y claridad meridiana en la exposición. Él a menudo dice "*En una clase sobra todo lo que realmente no importa*". Así, su capacidad de resumir y condensar lo verdaderamente importante ha sido siempre un aspecto que ha tratado de inculcar en sus alumnos entre los que tengo el placer y honor de encontrarme. Aún recuerdo mi primera clase en el año 1973 sobre la estructura y función de los aminoácidos bajo su atenta mirada... Es, ha sido y siempre será recordado como uno de los mejores maestros, si no el mejor, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Más allá de su perfil docente e investigador, el Profesor Sánchez de Medina destaca por su labor como músico. Su primer recital de piano lo realizó con 11 años en el colegio donde cursó el bachillerato. Ya en Granada, estudiando la carrera de Farmacia, fundó con sus hermanos la Tuna del Colegio Mayor Isabel la Católica, de la que surgió posteriormente el grupo musical "Los Windys". Posteriormente viene dando recitales de piano con fines benéficos y dedica gran parte de su actividad musical a la composición y a profundizar en el conocimiento de otros instrumentos.

Ahí también tengo el placer de decir que hemos sido amigos y compañeros. Me llegan a la memoria los días en los que compartimos escenario para acciones benéficas, él con su órgano electrónico y yo con mi guitarra eléctrica; y otras en las que con laúd y guitarra en mano recordábamos viejas canciones de la tuna o muchas de las compuestas por el propio Profesor Sánchez de Medina.

La pequeña semblanza que hoy he hecho del Profesor Sánchez de Medina se resume en una sola palabra: Maestro en la ciencia y Maestro en la vida.

He dicho.



Salón de los Caballeros XXIV del Palacio de la Madraza de Granada,
9 de abril de 2013.

Sesión Anual de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.
Imposición de la Medalla de Académico de Honor al
Excmo. Sr. D. Fermín Sánchez de Medina Contreras por su Padrino en el Acto
el Excmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández.

Agradecimientos

La Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación agradece el apoyo de las empresas, *The Coca-Cola Company*, José Sánchez Peñate S.A. (JSP) y Puleva en la edición de este tercer volumen de las Actas de Nutrición.

También quiere expresar su agradecimiento a los directivos y personal de las instituciones que han acogido las Sesiones Anuales de la Academia de los años 2010 a 2013: Real Academia Nacional de Farmacia en Madrid por acoger la Sesión de 2010; Casa de Colón de Las Palmas de Gran Canaria por acoger la Sesión de 2011; Ayuntamiento de Cádiz por acoger la Sesión Extraordinaria de 2012, y Universidad de Granada por acoger la Sesión de 2013 en el Palacio de la Madraza.

Por último desea manifestar su gratitud a Lourdes Ribas y Jordi Sàrries por la excelente labor de apoyo editorial.