

revista del
Comité
Científico de la aesa

Nº 4

agencia española de seguridad alimentaria
agencia española de seguridad alimentaria
agencia española de seguridad alimentaria
agencia española de seguridad alimentaria



Revista del Comité Científico de la AESA

Madrid, 2006

Revista del
Comité
Científico de la aesa

Nº 4

Nota del Comité Editorial

Los Dictámenes que se incluyen a continuación son el resultado de las consultas que la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y otras instituciones hacen al Comité Científico. Esta Revista y sus dictámenes se presentan respondiendo a las normas de presentación y

publicación de bibliografía científica internacionalmente aceptadas. De ello se deriva, entre otras, la necesidad de abordar su estudio e interpretación desde la consideración ineludible de las citas bibliográficas referenciadas en el texto y enumeradas en el apartado

“Referencias Bibliográficas” que se incluye al final de los Dictámenes. Lo contrario, además de dificultar su comprensión integral, pudiera llevar a extraer conclusiones parciales o equivocadas, divergentes del informe en su conjunto.

Revista del Comité Científico de AESA

Consejo Editorial

Presidenta de Honor

Elena Salgado

Editores Jefe

Félix Lobo Aleu

José Ignacio Arranz Recio

Secretarios

Maria Luz Carretero Baeza

Jesús Campos Amado

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Consejo Editorial Científico

Presidente del Comité Científico

Andreu Palou Oliver

Vicepresidente del Comité Científico

Juan José Badiola

Arturo Anadón Navarro

Margarita Arboix Arzo

Juan José Badiola

Albert Bosch Navarro

Juan Francisco Cacho Palomar

Francesc Centrich Escarpenter

M^a Luisa García López

Manuela Juárez Iglesias

Manuel Martín Esteban

Susana Monereo Megías

Juan Antonio Ordóñez Pereda

Andrés Otero Carballeira

Fernando Rodríguez Artalejo

Eliás Rodríguez Ferri

Jose Manuel Sánchez Vizcaino Rodríguez

Vicente Sanchís Almenar

Gregorio Varela Moreiras

Pablo Vera Vera

Gonzalo Zurera Cosano

Responsable de Comunicación AESA

Héctor Alonso

AESA: Alcalá, 56. 28071. Madrid

e-mail: comunicacionAesa@msc.es

Diseño y maquetación

Montserrat Gómez

Imprime

Artegraf

NIPO: 355-05-002-9

ISSN: 1885-6586

D.L.: M-27353-2005

Índice

Editorial	7
Informe del Comité Científico de la AESA sobre la evaluación del riesgo del virus de la gripe aviar en España	9
Informe del Comité Científico de la AESA sobre el impacto del consumo de tabaco en la alimentación y la nutrición	29
Dictamen del Comité Científico de la AESA sobre una cuestión presentada por la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha relativa a la evaluación del riesgo en relación con el empleo del cloruro de litio como marcador en vinos con destino a la destilación	53
Opinión del Comité Científico de la AESA sobre el nivel de seguridad de prolaminas en alimentos sin gluten, en relación con la recidiva de pacientes celíacos	59

Una vez más, presentamos un nuevo número de revista del Comité Científico, en un momento clave, coincidiendo por un lado, con el 25 aniversario desde que tuviera lugar la intoxicación por aceite de colza en España, y por otro lado, con importantes iniciativas llevadas a cabo durante este año 2006, en relación con la Seguridad Alimentaria y la Nutrición.

Hace un cuarto de siglo, nuestro país tenía diversos puntos en que fijar su preocupación lejos de la Seguridad Alimentaria, hasta que tuvo lugar el síndrome del aceite tóxico. Éste fue ocasionado por el tratamiento de aceites de origen industrial para el consumo humano, lo cuál condujo a la aparición de compuestos tóxicos en los mismos. Este suceso despertó una conciencia global acerca de la importancia de la prevención en las enfermedades de transmisión alimentaria, mediante la transparencia y la información a los consumidores.

Si volvemos la vista atrás, comprobamos que nuestras prioridades han cambiado. Durante estos años, se han dado pasos de gigante en la lucha diaria por conseguir la excelencia en la promoción de la salud, anticipándonos a la aparición de la enfermedad y procurando mejorar la calidad de vida mediante iniciativas tendentes a la adquisición de hábitos de vida saludables. Por hábitos de vida saludables entendemos una dieta equilibrada y segura, y la práctica periódica de actividad física. Éstos son los objetivos de algunos de los programas de salud que han sido elaborados durante este año, tales como la ley de medidas sanitarias frente al tabaquismo, el programa de prevención de la obesidad infantil (programa PERSEO) englobado en la estrategia NAOS, y los estudios de evaluación de alimentos.

La importancia de tales programas radica en transmitir el mensaje a todos los estratos de la población, desde los más pequeños, quienes empiezan a construir los que serán sus hábitos de vida en el futuro, hasta los mayores, con la esperanza de vivir de un modo más saludable.

En la actualidad existen evidencias científicas de que fumar de forma continuada implica alteraciones en la alimentación, ocasionando variaciones del efecto nutricional esperable de diversos alimentos o aumentando la acción cancerígena de dietas inadecuadas, entre otros efectos. Además se ha comprobado que los fumadores son personas más inactivas y sedentarias, con las repercusiones nutricionales que ello conlleva.

Ni que decir tiene que la elección de una dieta equilibrada y saludable, pasa por la premisa de la inocuidad y salubridad de los alimentos disponibles, ya que el consumidor deposita su plena confianza en la seguridad de los mismos. De aquí la importancia de llevar a cabo la evaluación de alimentos que puedan suponer un hipotético riesgo, como es el caso de la carne de ave y productos derivados tras la aparición de la epidemia de gripe aviar en el sureste asiático.

Del mismo modo, cabe destacar la preocupación por el estudio de algunos alimentos y sus componentes que forman parte de la dieta habitual, con el fin de garantizar el consumo seguro de los mismos, en este sentido el Comité Científico se ha ocupado de estudiar el nivel de prolaminas en los alimentos exentos de gluten, así como la problemática que podría generar el litio añadido como marcador en los vinos..

De nuevo damos las gracias a los miembros del Comité Científico de la AESA que con su esfuerzo, contribuyen a incrementar el nivel de la Seguridad Alimentaria en España.

Informe del Comité Científico de la AESA sobre la evaluación del riesgo del virus de la gripe aviar en España

Núm. Referencia: AESA-2006-008

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria el 20 de septiembre de 2006

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M^a Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano.

Secretario

Jesús Campos Amado

Grupo de Trabajo

Andreu Palou Oliver (coordinador),
Juan José Badiola Díez,
Albert Bosch Navarro,
M^a Luisa García López,
Elías Rodríguez Ferri,
José Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez,
Vicente Calderón Pacual (AESA)

Resumen

Se realiza una evaluación del riesgo que, desde el punto de vista alimentario, puede presentar la presencia del virus de la influenza A, subtipo H5N1, en España. Este virus ha sido identificado como el agente causal de la enfermedad infecciosa y contagiosa de las aves denominada gripe o influenza aviar. Se trata de una enfermedad que afecta, entre otras, a las aves de corral y que presenta altos porcentajes de mortalidad en gallinas y pavos.

Las evidencias disponibles hasta la fecha indican que la transmisión del virus desde las aves al hombre es muy poco eficiente y no existen pruebas de que el tracto gastrointestinal sea, en el caso de contagio humano, la puerta de entrada o un órgano diana. El contacto cercano con animales infectados, enfermos o muertos es la principal fuente de infección por el virus H5N1 en humanos.

El virus puede sobrevivir en los cadáveres y en los tejidos (músculos esqueléticos y otros) de los animales enfermos y los huevos pueden vehicular virus HPAI, tanto en su interior como en la cáscara. Sin embargo, el consumo de carne de ave y huevos cocinados debidamente no entraña riesgos. Actualmente no existe información epidemiológica que sugiera que la gripe aviar pueda ser transmitida al hombre por el consumo de alimentos. En cualquier caso, la ingestión de productos de aves crudos debe considerarse siempre una práctica absolutamente desaconsejable. Este mensaje es importante, no sólo en relación con la gripe aviar sino también para prevenir otras enfermedades que se transmiten por la carne cruda o insuficientemente cocinada o los huevos de aves domésticas.

Teniendo en cuenta la evaluación del riesgo realizada y de acuerdo con los conocimientos actuales, no se recomiendan medidas particulares respecto al consumo de productos avícolas aun en el caso de que aparezcan focos de la enfermedad en aves en España. Desde el punto de vista de la seguridad alimentaria, se recomienda la revisión de esta evaluación del riesgo en caso de que se produzca cualquier cambio en la evolución de la enfermedad o en las características del virus. Dado que la mayor preocupación, desde el punto de vista de la salud pública, sería que se produjera una muta-

ción o recombinación del virus que permita su transmisión eficiente entre humanos o que se produzcan modos nuevos de transmisión al hombre, en particular a través del consumo de alimentos de origen animal (carne y huevos) contaminados, conviene revisar la evaluación del riesgo en caso de que se produzca cualquier cambio en la evolución de la enfermedad o en las características del virus.

Palabras clave

Gripe aviar, influenza aviar, H5N1, virus, huevos, carne de ave

Report on the food risk assessment of the avian flu virus in Spain

Abstract

The objective of this document is assessing the food risk from influenza A virus, subtype H5N1, in Spain. This virus was identified as the causal agent of the infectious and contagious disease of birds known as avian flu or influenza. The disease affects poultry and presents high percentages of mortality in hens and turkeys.

To date, the evidence available shows that the virus transmission from birds to humans does not occur easily and there is no evidence that the gastrointestinal tract is, concerning human infection, the principal route of infection or a target organ. The principal source of infection by the H5N1 virus in humans is close contact with infected, diseased or dead animals.

Avian influenza viruses survive in dead bodies and tissues (skeletal muscles and others) of diseased animals and the eggs can carry the HPAI virus, both on the outside (shell) and the inside (whites and yolk). Nevertheless, the consumption of thoroughly cooked poultry and eggs does not represent any risk. At the present time, there is no epidemiological evidence to suggest that people have been infected with avian influenza by food consumption. As such, the ingestion of raw avian products should always be discouraged. This message is important not only regarding avian influenza, but also for preventing a range of other diseases transmitted through raw or undercooked poultry.

Taking into account the risk assessment carried out and according to present knowledge, particular measures are not recommended regarding the consumption of avian products even in the case that outbreaks of the disease appear in birds in Spain. From a food safety point of view, in view of the developing situation, it is recommended to keep this issue under constant review as a major public health concern would be a mutation or recombination of the virus which would allow an efficient human-human transmission or the emergence of new mechanisms of transmission to humans, particularly through consumption of contaminated food.

Key words

Avian flu, Avian influenza, H5N1, virus, eggs, poultry.

Objetivo

El objetivo de este documento es realizar una evaluación del riesgo que, desde el punto de vista alimentario, puede presentar la presencia del virus causante de la gripe aviar en España.

Introducción

En los últimos años se han producido brotes de gripe aviar y casos en humanos con alta mortalidad en varios países de Asia. El virus influenza A H5N1, de alta patogenicidad, causante de estos brotes se ha extendido desde Asia y ha alcanzado diversos países de Europa y África. Por lo que se refiere a la Unión Europea, se ha observado un número muy limitado de casos en algunas especies de aves silvestres, probablemente como consecuencia de desplazamientos migratorios desde el Mar Negro, el delta del Danubio y los lagos de Europa Central y Oriental. Además, se han producido algunos casos en aves domésticas en áreas geográficamente cercanas a España, como es el caso de Francia. Hasta ahora, en España únicamente se ha detectado la presencia del virus en un ave salvaje localizada muerta en la provincia de Álava.

Identificación del factor de peligro

El virus de la influenza A, subtipo H5N1 ha sido identificado como agente causal de la enfermedad infecciosa y contagiosa de las aves denominada gripe o influenza aviar.

1. Características del virus

Los virus influenza son Ortomyxovirus, de la familia *Orthomyxoviridae* que incluye los virus Influenza A, B y C y los Thogotovirus. Solamente los virus Influenza A afectan a los animales y todos infectan al hombre (los virus influenza C también afectan al cerdo). Estructuralmente los virus Influenza A se caracterizan por la presencia de una envoltura lipoproteica, de origen celular, sustentada en una matriz también proteica y una nucleocápsida que encierra 8 fragmentos de ARNm.

De la envuelta emergen dos tipos distintos de espículas de glicoproteínas que se proyectan hacia el exterior, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Además, la envoltura es atravesada por una tercera proteína, integral, denominada M2, que adopta el carácter de un canal iónico y que se responsabiliza de las primeras fases del ciclo vírico. La HA permite al virus unirse a los receptores celulares de ácido siálico y se identifica por su actividad hemaglutinante; además, se relaciona directamente con el poder patógeno de los virus influenza. Para su función la HA nativa (HA₀) ha de ser escindida por proteasas en dos fragmentos (HA₁ y HA₂); solamente los virus de alta patogenicidad, que poseen aminoácidos básicos extra (lisina y arginina) son activados por proteasas ubicuas que permiten su replicación sistémica, mientras que el resto de virus, de baja patogenicidad, se multiplican en los tractos respiratorio y digestivo, exclusivamente.

La NA posee actividad sialidasa que previene la agregación de las partículas víricas y facilita su salida de la célula y la difusión en el organismo. HA y NA inducen anticuerpos neutralizantes en los hospedadores infectados, uno de los mecanismos que facilita la resolución o prevención del proceso.

La matriz proteica está constituida por la proteína M1, la más abundante de todas, y en el núcleo se identifican los 8 fragmentos de ARNm que están asociados individualmente a la nucleoproteína

(NP) formando ribonucleoproteína (RNP) a la que se asocian también 3 proteínas con actividad polimerasa (PA, PB1 y PB2) y también uniones con la proteína M1 (de la matriz) y NS2 (a partir de la M1). Finalmente, la proteína no estructural NS1 permanece libre.

Las proteínas NP y M1 son antígenos (internos) de tipo (permiten la diferenciación de los tipos A, B o C del virus influenza) mientras que las proteínas HA y NA son antígenos de subtipo (se denominan abreviadamente H y N, respectivamente). Existen 16 tipos de hemaglutininas diferentes (H1 a H16) y 9 tipos distintos de neuraminidasas (N1 a N9). Su combinación (HN) define los subtipos de virus influenza A, que son denominados atendiendo a una serie de caracteres que incluyen el tipo (A), la especie animal de la que se aisló el virus, el lugar geográfico de aislamiento, un número que corresponde a la referencia interna del laboratorio donde se produjo el aislamiento, el año y finalmente, entre paréntesis la combinación HN que corresponda; si el aislamiento procede de un caso humano, no se hace referencia a la especie. El resto de virus influenza (tipos B o C) se denominan igual, con la salvedad de que ni hay referencia a la especie ni hay subtipos.

2. Variación

La propia naturaleza de los virus influenza A (ARNmc negativo y genoma fragmentado) permite tasas de mutación más frecuentes que en otros virus y facilidades extremas para producir intercambios de material genético cuando dos virus ocasionalmente infectan una misma célula. Estos cambios originan deriva antigénica y reordenamientos que en la práctica producen virus de distinta composición antigénica; en caso extremo, virus completamente nuevos.

3. Epidemiología

Los 16 tipos de H y los 9 tipos de N de los virus influenza han sido aislados de aves silvestres, acuáticas, pertenecientes a alguna de las numerosas especies de los órdenes Anseriformes o Charadriiformes, que incluyen principalmente patos, ánades, cisnes, gansos y ocas (familias *Anatidae* y *Anseranatidae*) y aves de costa como gaviotas, zarapitos, avefrías, avocetas, etc. (familias *Charadriidae*, *Recurvirostridae*, *Scolopacidae*, *Laridae*, etc.) que constituyen su origen ancestral y, en consecuencia, sus reservorios, no sufriendo de ordinario cuadro clínico alguno y difundiendo el virus a través de las heces y secreciones respiratorias. Algunos subtipos en particular han abandonado su refugio biológico adaptándose a otras especies de aves domésticas, mamíferos (terrestres y marinos) y el hombre, produciendo en general cuadros respiratorios que conocemos como gripe o influenza. Hasta la fecha, en el hombre solamente se han descrito los tipos H1, H2 y H3 (y sin transmisión interhumana, también el H5, H7 y H9) y por lo que se refiere a la neuraminidasa, los N1 y N2 (y sin transmisión interhumana, también el N7).

La gripe o influenza aviar es una enfermedad de las aves domésticas, fundamentalmente gallinas y pavos, pero también de otras y puede presentarse en forma de brotes de baja (LPAI) o alta patogenicidad (HPAI) de una enfermedad de carácter letal, sistémica, con porcentajes de mortalidad que pueden llegar al 100%. Todos los tipos de HA pueden estar implicados en brotes o casos de LPAI, mientras que los de HPAI son mucho más restringidos y sus virus implicados, cepas 'de alta patogenicidad' vienen definidas por una serie de condiciones enunciadas por la OIE (Organización Mundial

de Sanidad Animal). Hasta la fecha los subtipos H5 y H7 se han implicado principalmente en brotes de alta patogenicidad (HPAI), aunque en ellos no todas las cepas tienen el mismo carácter, incluso puede suceder que algunas de sus características no se correspondan con un virus HPAI y pese a todo deba decidirse su inclusión si coinciden otras circunstancias, como la presencia de series de aminoácidos básicos en el sitio de escisión de la HA₀ o si pueden cultivarse en ausencia de tripsina.

Desde 1983 hasta la fecha se han implicado en brotes de HPAI los subtipos H5N1, H5N2, H7N1, H7N2 y H7N3. De entre todos estos, el subtipo H5N1 preocupa de forma especial dadas sus características de virulencia y rápida difusión entre las aves.

El actual subtipo H5N1 del virus de la influenza A tiene su origen en la cepa china 'A/Gs/Guangdong/1/96 (H5N1)' que emergió en 1997 en Hong Kong produciendo los primeros casos y fallecimientos humanos (4). Como consecuencia de la rápida intervención de las autoridades, que dictaron el sacrificio de más de 1,5 millones de aves, el brote pudo controlarse. Sin embargo, la alarma cundió de nuevo en febrero de 2003, como consecuencia de un nuevo brote en el mismo lugar (MSC, 2006). En 2004 la presencia de H5N1 se confirmó en Vietnam y desde entonces el virus ha seguido expandiéndose de éste a oeste afectando a otros países del entorno del delta del río Mekong, Asia, Europa y África, con un incremento moderado del número de contagios y fallecimientos (MSC, 2006) ligados principalmente a una sobreexposición al virus relacionada con hábitos de cría y comercio de aves domésticas, particularmente aves de corral, propias de la región.

Según la OIE, desde finales de 2003 a 4 de septiembre de 2006 se han descrito un total de 4.445 brotes en aves domésticas, producidos por el subtipo H5N1. Se han visto implicados 36 países destacando especialmente los casos de Vietnam y Tailandia, con 2.312 y 1.080 brotes, respectivamente; dentro de Europa, Turquía, Rumanía y Rusia han descrito respectivamente 176, 168 y 121 brotes, mientras que en Alemania, Dinamarca y Francia solamente se ha descrito 1 brote en cada uno.

Como se señaló, los primeros casos humanos fueron descritos en Hong Kong en 1997, contabilizándose 18 casos y 6 fallecimientos a los que hubo que sumar dos nuevos casos y un fallecimiento en 2003 con motivo de un nuevo brote en el mismo lugar. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), hasta el 8 de septiembre de este año se contabilizan 244 casos y 143 fallecimientos (tasa de mortalidad del 58,6 %). Por número de casos figura en primer lugar Vietnam (93 casos y 42 fallecimientos) seguido de Indonesia (63 casos y 48 fallecimientos), Tailandia (24 casos y 16 fallecimientos), Camboya (6 casos y 6 fallecimientos) y China (21 casos y 14 fallecimientos). Dentro de Europa, en Azerbaiyán y Turquía se han producido 5 y 4 fallecimientos (de un total de 12 y 8 casos respectivamente). Se suman, también, 6 fallecimientos en Egipto (de 14 casos), y 2 en Iraq (de 2 casos) (OMS, 2006a).

En este tiempo, el virus ha ido modificándose progresivamente por mezclas genéticas asociadas al subtipo H9N2 (aislado de la codorniz) y al subtipo H6N1 (aislado del pato) conservando, sin embargo, su condición antigénica HN y una especial patogenicidad para los pollos, pero menos para los patos. De este modo, utilizando técnicas de secuenciación y filogenia (no solo los genes de la HA y NA, sino también los 6 restantes) han podido establecerse entre los virus H5N1 circulantes, múltiples genotipos que se refieren siempre al aislado original de 1996. Se han descrito los genotipos A-E, G, V, W, X₀₋₁₋₃, Y, Z, Z⁺, presentando en común todos ellos (excepto los genotipos B, W y Z⁺) una delec-

ción de 20 aminoácidos en las posiciones 49 a 68 de la NA. Un estudio comparativo ha determinado que el virus de Quinghai, que se corresponde con el genotipo Z, es con mucho el dominante.

El subtipo H5N1 no es el único que ha producido hasta la fecha contagios humanos. En los últimos años se recogen también casos en el hombre por el subtipo H7N7 (responsable de un brote importante en Holanda difundido después a Bélgica y Alemania. En él, en el que se contabilizaron 260 afectados con 82 casos confirmados, principalmente de conjuntivitis, y 1 fallecimiento),). También, por el subtipo H9N2 (en el que se contabilizan 8 casos de gripe benigna, repartidos entre Hong Kong y China), por el subtipo H7N2 y por el subtipo H7N3. En cualquier caso, el subtipo H5N1 supera a todos los demás en motivo de preocupación, primero por su agresividad y capacidad de difusión entre las aves así como por el número de contagios contabilizados en el hombre. Bien es cierto, sin embargo, que relativamente los casos son muy escasos si se tienen en cuenta las innumerables oportunidades que el virus aviar habrá tenido de facilitar exposiciones al hombre. Al interés derivado de su capacidad patógena y difusión suman, los expertos, el riesgo de que el subtipo resuelva por mutación u otro procedimiento la incompetencia para su transmisión interhumana (hasta la fecha no demostrada o reducida a grupos familiares sin interés epidemiológico) y que pueda transformarse en un virus pandémico, especialmente si se considera que este subtipo manifiesta una elevada capacidad de mutación con tendencia a incorporar genes de virus que afectan a otras especies animales, lo que no excluye la incorporación de genes de tipos o subtipos humanos.

4. Características de la enfermedad

El virus subtipo H5N1 HPAI es capaz de producir brotes sobreagudos, ocasionando la muerte del 100% de las gallinas en menos de 1 día y un porcentaje menor de los patos (1-2 días). El hurón se considera un modelo experimental aceptable.

La OIE señala un periodo de incubación en aves de entre 3 y 5 días (OIE, 2002) que, según la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) puede llegar a 7 dependiendo de la especie, dosis de inóculo, edad, etc. (FAO, 2006).

Tabla 1. Susceptibilidad a la gripe aviar de distintos tipos de aves (MAPA, 2005)

Tipo de ave	Susceptibilidad a la infección y enfermedad
Gallinas y pavos	Muy alta
Codornices, gallinas de guinea y faisanes	Muy alta
Patos y gansos	Alta
Avestruces y emues	Baja
Pájaros de jaula	No aislado
Otras aves	Aislado

El **cuadro clínico en las aves** domésticas, tanto en las de corral como en las procedentes de la avicultura industrial, incluye la presencia de signos neurológicos (parálisis de las extremidades) que obligan a diferenciar de otras enfermedades, en particular de la enfermedad de Newcastle, caída brusca de la puesta de huevos, depresión grave, anorexia, plumas erizadas, signos respiratorios (estertores y silbidos), descarga nasal y oral, así como conjuntivitis y signos inflamatorios, edema y cianosis en cresta y barbillas. Después de un corto periodo de incubación (en casos extremos 3 días o incluso 1 y hasta horas) puede producir tasas de mortalidad del 90-100%. Anatomopatológicamente presenta caracteres de enfermedad hemorrágica, septicémica o incluso por la brevedad del curso pueden no observarse cambios. Si el curso tiene duración suficiente se observa la presencia de hemorragias en el sistema respiratorio, membranas internas, esternón, ovarios y proventrículo. Esta presente un edema subcutáneo en cabeza y cuello, exudado mucoso en la traquea o una traqueitis hemorrágica grave acompañada de focos de necrosis y congestión en hígado, riñones, bazo y pulmones. Los signos de desnutrición y deshidratación, son evidentes.

Las **aves silvestres** acuáticas no sufren, en su mayoría síntomas de infección por los virus de influenza A; sin embargo en relación con el subtipo H5N1 se desvía del patrón típico pues desde 2005 se vienen acreditando brotes con miles de aves silvestres muertas, como ha sucedido en China (lago de Qinghai) y Mongolia, igual que en otros lugares de Europa (Alemania) en los que la lista de especies es numerosa, principalmente gansos y afines. Es más preciso, por ello, en el caso de este subtipo mencionar un espectro de patogenicidad para las aves silvestres que va desde infecciones subclínicas a letales.

5. Diagnóstico de la influenza aviar

El cuadro clínico de la enfermedad en aves puede ser común a otros procesos que cursen con síntomas similares, particularmente los nerviosos (como ocurre con la enfermedad de Newcastle), pero también con otros (neumovirus aviar, laringotraqueitis infecciosa, bronquitis infecciosa aviar, infección por micoplasmas aviaries, por clamidias o procesos agudos producidos por bacterias Gram negativas, como *Pasteurella multocida* –cólera aviar- o por *Escherichia coli*), por lo que el diagnóstico clínico necesita ser diferenciado y confirmado en laboratorio mediante la detección, aislamiento, identificación y caracterización del virus (en embrión de pollo o cultivos celulares). Para ello se dispone de numerosos recursos de rápida ejecución, sensibles y específicos, que permiten confirmar definitivamente la presencia del virus del subtipo H5N1 u otro cualquiera. Se incluyen métodos como inmunodifusión en gel de agar (AGID), inhibición de la hemaglutinación, ELISA o RT-PCR. Los métodos serológicos también pueden ser muy útiles (MAPA, 2005).

Los diagnósticos de este tipo solamente se llevan a cabo en el Laboratorio Nacional de Referencia para la Influenza Aviar, en nuestro caso el Laboratorio Central de Veterinaria, dependiente del Ministerio de Agricultura. Un caso positivo debe confirmarse en el laboratorio de referencia internacional correspondiente, como sucede con el Laboratorio de Weybridge, en el Reino Unido (acreditado por la FAO y la OIE y reconocido por la Unión Europea) en el que se lleva a cabo la caracterización completa del virus (MAPA, 2006).

6. Conclusión

El subtipo H5N1 del virus de la influenza A, causa de la epidemia de gripe aviar descrita en muchos países asiáticos y en Europa y África, es reconocido actualmente como factor de peligro ya que, además de la causa de la enfermedad aviar, ha contagiado y producido la muerte de seres humanos.

Puesto que existe la posibilidad de que mediante mutación o por otro procedimiento (recombinación), el subtipo H5N1 del virus influenza A, adquiera caracteres que le permitan difusión horizontal interhumana conservando o incrementando las características de virulencia que manifiesta en la actualidad, parece necesario llevar a cabo su vigilancia identificando los cambios que puedan producirse, así como cuanto pueda relacionar modos nuevos de transmisión al hombre, en particular a través del consumo de alimentos de origen animal (carne y huevos) contaminados.

Influencia de las condiciones ambientales en la supervivencia del virus

De acuerdo con la información facilitada por la OMS (OMS, 2005a), las aves domésticas infectadas excretan el virus en la saliva y las heces. La mayoría de las cepas víricas de la gripe aviar colonizan, preferentemente, el sistema digestivo de las aves infectadas.

En los últimos años, estudios llevados a cabo con cepas HPAI del subtipo H5N1 han puesto de manifiesto tanto su carácter sistémico como su tropismo preferente sobre el sistema respiratorio, respecto del digestivo, lo cual traduce cambios prácticos, en forma de recomendaciones, por ejemplo, a la hora de llevar a cabo muestreos a partir de aves enfermas o cadáveres. El carácter generalizado de la infección tiene que ver, como se ha señalado, con la utilización de proteasas ubicuas, como la furina, capaces de producir la escisión de la hemaglutinina nativa (H_0), requisito previo a su funcionalidad (EFSA, 2006).

Se admite que el virus puede sobrevivir en los cadáveres y en los tejidos (músculos esqueléticos y otros) de los animales enfermos, pero no se han publicado datos precisos de su duración; en un trabajo que utilizaba cadáveres de aves infectadas para compostaje, la supervivencia del virus de la influenza aviar no pasó de diez días (Senne, 1994). El riesgo de propagación del virus a partir del comercio y distribución de carne fresca o congelada no ha sido estimado como un hecho probado por las autoridades sanitarias, probablemente y entre otras razones, debido al carácter agudo y explosivo de los brotes en las aves domésticas aunque, en teoría, no podría excluirse; en este sentido durante el pico de la infección, que se produce de 2 a 5 días después del contacto con el virus, los tejidos comestibles de los animales infectados pueden contener grandes cantidades de virus (EFSA, 2006). En general, los virus de la influenza aviar se mantienen viables a bajas temperaturas.

A pesar de que la mayoría de infecciones por virus H5N1 en humanos han resultado del contacto directo con aves de corral, alguno de sus subproductos, o superficies y objetos contaminados con sus heces, existe la preocupación de que el virus pueda ser transmitido por aguas ya que en las anátidas migratorias la transmisión es fecal-oral. Como ya hemos señalado, pese a que para la mayoría de los subtipos de virus influenza A las aves silvestres son reservorios que no muestran síntomas de la enfermedad y excretan el virus en cantidades muy elevadas, perpetuando así la transmisión a otras aves (CE, 2006a), en el caso del subtipo H5N1 las infecciones pueden ser letales, especialmente en algunas especies como los gansos.

Se ha comprobado que un pato infectado excreta cantidades de hasta 10^{10} dosis infecciosas por día, y que el virus puede permanecer activo en aguas contaminadas por heces hasta 4 días a una temperatura de 22°C y hasta 30 días a 0°C (OMS, 2006b). Por otro lado, un reciente estudio coordinado por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) sobre el riesgo asociado al baño en aguas de zonas con aves portadoras del virus H5N1 determina que este riesgo es despreciable (ECDC, 2006). Tampoco se ha asociado riesgo alguno a partir de aguas de abastecimiento humano o avícola.

Los virus pueden sobrevivir en las heces durante, al menos, 35 días a baja temperatura (4°C), mientras que a 37°C , según las pruebas de estabilidad en muestras fecales realizadas con los virus H5N1 circulantes en 2004, podrían sobrevivir durante 6 días. Los virus de la gripe aviar también pueden subsistir varias semanas en superficies contaminadas como las de los corrales domésticos o similares (OMS, 2005a).

Dadas estas propiedades de supervivencia, los procesos utilizados habitualmente para conservar los alimentos, como la congelación o la refrigeración, no reducen sustancialmente la concentración o viabilidad de estos virus en la carne contaminada.

En relación con los huevos, aunque una de las primeras manifestaciones de la enfermedad es el cese de la puesta, no puede excluirse que en los primeros días de infección, durante el periodo de incubación, los huevos puedan vehicular virus HPAI, tanto en su interior (en el contenido) como en la cáscara. En el caso de la superficie, la presencia del virus puede deberse a la contaminación fecal adquirida durante la puesta, mientras que la contaminación interior procederá de la viremia o de la replicación del virus en el oviducto (EFSA, 2006). Hay que tener presente, además, que algunas especies como los patos, pueden infectarse sin manifestar síntomas o ser estos muy débiles (puede observarse sinusitis, diarrea y un ligero incremento de la mortalidad en las explotaciones afectadas), lo que también puede ocurrir en el caso de gallinas vacunadas (OMS, 2005a).

Las aves silvestres infectadas que no desarrollan síntomas, excretan el virus por las heces hasta un mes después, difundiendo el virus en zonas libres y a otras aves. De entre las domésticas (y se supone también que entre las silvestres que desarrollan la enfermedad), las que sobreviven excretan el virus durante, al menos, 10 días, oralmente y en heces, facilitando igualmente la diseminación a otras aves (OMS, 2004).

La OIE (OIE, 2002) informa de la resistencia a agentes químicos o físicos, aunque en esta referencia no se indica la matriz o el alimento del que se trata.

Temperatura:	inactivación a 56°C /3 horas; 60°C /30 minutos
pH:	inactivado a pH ácido
Químicos:	inactivado por agentes oxidantes, dodecilsulfato sódico, disolventes de lípidos y propiolactona.
Desinfectantes:	Inactivado por formalina y compuestos iodados.
Supervivencia:	continúa viable largos periodos en tejidos, heces y agua.

El virus se inactiva a las temperaturas que se alcanzan con los métodos normales de cocción (al menos 70°C en el centro del producto, esto es, muy caliente, o cuando ya no quede ningún trozo de carne rosada) (OMS, 2005a).

El efecto del pH en el virus depende del subtipo, de la cantidad de virus, del medio, del valor de pH y de la duración de la exposición, por lo que no se puede garantizar que el pH gástrico inactive el virus (EFSA, 2006).

Algunos datos indican que el tratamiento con antivirales (oseltamivir) podría reducir la replicación del virus pero hay pocos datos para evaluar su efectividad clínica (OMS, 2006c).

Por lo que se refiere al posible riesgo derivado de la vacunación preventiva de aves, no se considera que implique riesgos desde el punto del consumo de alimentos procedentes de ellas (FSA, 2006), (CE, 2006b).

Evaluación de la exposición humana al virus en condiciones naturales

Según la evidencia disponible hasta la fecha, la transmisión del virus desde las aves al hombre es muy poco eficiente. El mecanismo de transmisión, aunque no se ha determinado con precisión, se considera que se produce por vía respiratoria (ISCI, 2006) y/o oro-faríngea. No existen pruebas de que el tracto gastrointestinal sea, en el caso de contagio humano, la puerta de entrada o un órgano diana.

Las evidencias disponibles indican que el contacto cercano con animales infectados, enfermos o muertos es la principal fuente de infección por el virus H5N1 en humanos. La exposición a heces de aves de aves infectadas, aunque menos frecuente, también se considera una fuente de infección en humanos. Las prácticas de especial riesgo incluyen el sacrificio, desplumado, despiezado y la preparación para el consumo de aves infectadas. Se ha de hacer constar, en cualquier caso, que la mayoría de los casos humanos (probablemente todos) se relacionan con una sobreexposición al virus de la gripe aviar mantenida a partir del contacto estrecho con aves enfermas o muertas, absolutamente condicionado por el tipo de explotación, fundamentalmente familiar (aves de corral), y los hábitos de manejo, conviviendo estrechamente en espacios reducidos hombres y animales (gallinas, patos, cerdos, etc.) y sin mínimas medidas de bioseguridad y control. No se tiene noticia de explotaciones comerciales afectadas que aplicaran permanentemente programas de bioseguridad rigurosos y contrastados.

Actualmente, el virus H5N1 continúa siendo un agente infeccioso que afecta principalmente a las aves. La barrera entre especies es significativa y el virus no pasa con facilidad de aves a humanos (OMS, 2006c). Frente al gran número de aves afectadas, en humanos solo han sido confirmados hasta la fecha 256 casos con pruebas de laboratorio. Hasta ahora se ha informado de casos en humanos en diez países: Azerbaiyán, Camboya, China, Egipto, Indonesia, Iraq, Tailandia, Turquía, Vietnam y Yibuti (OMS, 2006a). Una razón que explica este hecho es el diferente tipo de receptores celulares en las células humanas (a 2-6) y aviares (a 2-3). Para resolver esta situación, los virus aviares han utilizado en otras ocasiones la colaboración de hospedadores intermediarios con ambos tipos de receptores, como sucede en el caso del cerdo. Afortunadamente, en esta ocasión, el cerdo es tan poco eficiente como el hombre en relación con el contagio e infección por el subtipo H5N1 (solamente se han descrito unos pocos casos en Vietnam y China). Sin embargo, recientemente se ha demostrado que altas dosis del virus pueden inducir cambios mínimos, pero suficientes, en el receptor (Stevens et al., 2006) que bastarían para permitir el salto de la barrera de especie, como seguramente ha ocurrido en los casos humanos descritos hasta la fecha. No obstante, en algún caso se sospecha que la transmisión ha podido producirse de persona a persona por contacto con personas enfermas (Ungchusak, 2005).

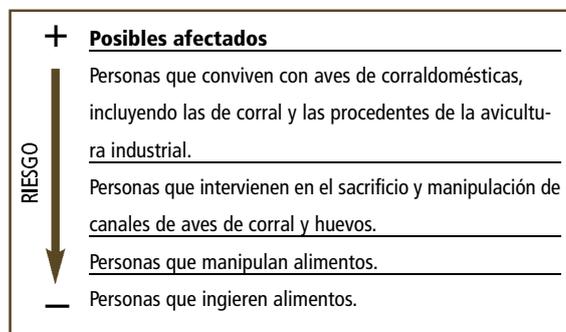
La mayoría de los casos en humanos se han detectado en áreas rurales y semi-rurales donde se mantenía un pequeño número de aves. Curiosamente, entre el personal sometido a riesgo alto, como veterinarios, matarifes, trabajadores de mercados de aves vivas o sanitarios al cuidado de pacientes, se han producido muy pocos casos (OMS, 2006c) no pudiéndose explicar, por el momento, qué razón diferencia la susceptibilidad de unos individuos y otros en igualdad de condiciones de exposición, discutiéndose acerca del papel de factores como los receptores, la cepa vírica, la cantidad de virus, la duración de la exposición, etc. (EFSA, 2006). Un reciente trabajo apunta a un papel relevante no sólo del tipo de hemaglutinina, sino también de proteínas no estructurales como la polimerasa y la proteína NS1 en la patogenicidad del virus H5N1 en humanos (Krug, 2006). La ingesta de virus en los alimentos puede ser una fuente de infección por acceso a tejidos oro-faríngeos más que a través del tracto intestinal inferior, por sí mismo (EFSA, 2006). La EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) ha informado que actualmente no existe información epidemiológica que sugiera que la influenza aviar pueda ser transmitida al hombre por el consumo de alimentos. Los criterios de la EFSA coincide con los de la OMS y el ECDC, que indican que la causa más probable de infección por el virus aviar H5N1 tiene que ver con el contacto cercano con animales vivos infectados y no a través del consumo de carne de ave o huevos, sin excluir esta última posibilidad (EFSA, 2005).

En general, las mismas medidas que se recomiendan para prevenir infecciones por *Salmonella* son efectivas frente al pequeño riesgo de infección por el virus de la gripe aviar a través de los alimentos (FDA, 2004)

En el caso de la caza en áreas afectadas, la manipulación de las aves abatidas supondría un riesgo de exposición al virus. Aunque este es el principal riesgo, desde el punto de vista alimentario el riesgo del consumo sería mayor que el de un ave de abasto puesto que, en principio, se trata de aves menos controladas sanitariamente.

En conclusión, la exposición y el riesgo que implica la presencia de virus en aves y sus productos es distinto en función del grado de relación con las aves y muy decreciente desde el productor al consumidor final:

Figura 1. Posibles afectados



Caracterización del riesgo

En el caso del hombre, la tasa de mortalidad en los casos clínicos descritos por H5N1 de origen aviar, puede superar el 50 % y cursa con diarrea y cuadro respiratorio. El periodo de incubación en humanos observado en una serie de 6 casos vietnamitas con fecha exacta de exposición a aves infectadas fue de entre 2 y 4 días (ISCI, 2006). El informe del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la gripe aviar (MSC, 2006) y otras fuentes (OMS, 2006d) señalan entre 2 y 8 días desde la exposición al virus hasta el comienzo de la enfermedad, aunque algunos datos indican hasta 17 días. La OMS recomienda considerar un periodo de incubación de 7 días para las investigaciones de campo y el control de los contactos del paciente (OMS, 2006c).

Los síntomas iniciales en humanos son los habituales de la gripe con fiebre alta, habitualmente por encima de 38° C. La diarrea sin sangre parece más frecuente que en la gripe estacional. Aunque no siempre se presentan síntomas respiratorios, muchos pacientes desarrollan síntomas en el tracto respiratorio inferior y casi todos neumonía. Los primeros casos descritos en Hong Kong se iniciaban con un cuadro respiratorio agudo después de 2-4 días de incubación, con fiebre, tos, malestar y dificultad respiratoria que evolucionaba a neumonía grave y ocasionalmente diarrea, sobreviniendo la muerte (cuando ocurría) entre el 9° y 10° día.

La OMS (OMS, 2005a) ha informado de la relación entre la gripe aviar y el consumo de alimentos:

• Carne

El virus se inactiva a las temperaturas que se alcanzan con los métodos normales de cocción (al menos 70° C en el centro del producto, esto es, muy caliente, o cuando ya no quede ningún trozo de carne rosada).

Hasta la fecha se han descrito unos pocos casos de infección humana en las que no se podría excluir su relación con el consumo de ingredientes de aves crudos (por ejemplo, platos preparados con sangre y carne cruda (OMS, 2005b)), aunque en esos casos los datos epidemiológicos disponibles son insuficientes para descartar que la transmisión se produjera por contacto con aves enfermas y para confirmar que el consumo de productos infectados fuera la única vía de transmisión (EFSA, 2006). En cualquier caso, conviene insistir en que la ingestión de productos de aves crudos, debe considerarse siempre una práctica de alto riesgo, absolutamente desaconsejable. Este mensaje es importante, no sólo en relación con la gripe aviar sino también para prevenir otras enfermedades que se transmiten por la carne cruda o insuficientemente cocinada de aves de corral, sin olvidar las consideraciones de posibles contaminaciones cruzadas de carne cocinada con cruda durante su almacenamiento en el frigorífico.

De todo lo anterior se desprende que la carne de ave cocinada debidamente no entraña riesgos, pero que en las zonas afectadas por virus HPAI H5N1, en cambio, la manipulación de carne congelada o descongelada de aves enfermas antes de cocinarla puede resultar peligrosa si no observan las reglas de higiene adecuadas a las que nos hemos referido antes.

• Huevos

El tiempo de supervivencia de los virus en las heces que puedan contaminar superficies como la cáscara del huevo es suficiente para permitir su diseminación durante las operaciones de comercialización y distribución llevadas a cabo dentro del periodo de conservación de los huevos.

No existen pruebas epidemiológicas de que alguno de los casos humanos descritos hasta la fecha hayan tenido lugar por ingestión de huevos u ovoproductos. La cocción adecuada inactiva los virus presentes en el interior de un huevo, aunque los protocolos de pasteurización que la industria aplica a los productos de huevo líquido también resultan eficaces (p.e.: huevos enteros, 210 segundos a 60°C; clara líquida, 372 segundos a 55,6°C; yema salada al 10%, 210 segundos a 63,3°C). En consecuencia, no deben consumirse crudos o parcialmente cocidos (yema sin cuajar) los huevos procedentes de zonas donde se hayan producido brotes en aves. La pasteurización o la cocción de los huevos también reducirán sustancialmente el riesgo de transmisión de otras infecciones como la salmonelosis. En relación con estos extremos, la Agencia británica de estándares alimentarios opina que no es necesario cocinar los huevos hasta que la yema esté sólida para proteger al consumidor de la gripe aviar (FSA, 2006) y otras opiniones estiman que los virus de gripe aviar HPAI se inactivan con protocolos de pasteurización baja en huevo líquido pero no en claras de huevo deshidratadas (Swayne y Beck, 2004). También se señala que 1 solo segundo a 70° C inactiva el virus en carne (Swayne, 2006). En cualquier caso, dado que los resultados podrían depender de la cepa de virus utilizada en el estudio, de la matriz donde se realiza el tratamiento o de la concentración de virus, parece más recomendable para el consumidor atender a las recomendaciones genéricas de organismos como la OMS que recomiendan una cocción total de los alimentos.

En el caso de los tratamientos industriales, además de la información facilitada por la OMS, la OIE indica una serie de condiciones estándar aplicadas por la industria que son adecuadas para inactivar el virus en huevo y ovoproductos (OIE, 2006).

La acidez del estómago humano (pH 1-3) puede eliminar el virus pero este efecto depende de numerosos factores como la cepa del virus, la dosis, el contenido gástrico, la presencia de alteraciones en la mucosa gástrica, etc., (EFSA, 2006). Por el momento, las informaciones disponibles sobre este aspecto son muy escasas.

Como quiera que sea, se considera que para que el virus H5N1 afectara al consumidor que manipula o ingiere alimentos de origen avícola deberían coincidir una serie de circunstancias que, principalmente, incluyen:

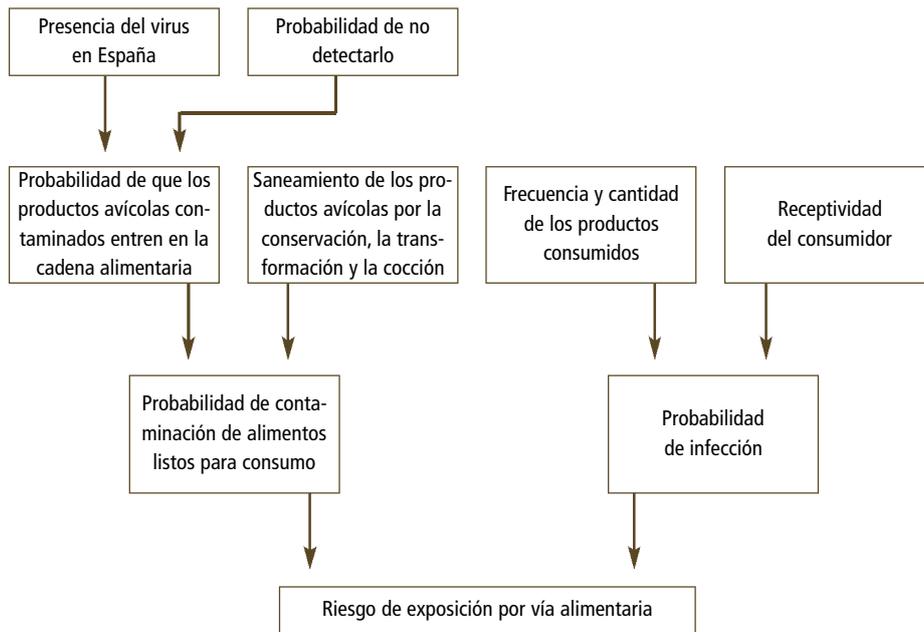
- Que el virus aparezca en aves domésticas, bien en aves de corral o en las de la avicultura industrial.
- Que para cuando el brote de la enfermedad fuera detectado y se hubiera interrumpido la producción de alimentos procedentes del área afectada ya se hubieran comercializado productos avícolas contaminados. O, quizás de forma más improbable, que no se detectara el brote, que fallaran las medidas de inmovilización o, si se prohíbe la caza, que se trate de productos de caza deportiva obtenidos ilegalmente.
- Que no hubiera sido posible retirar del mercado esos productos contaminados.
- Que en la manipulación del alimento no se siguieran prácticas correctas (contaminación cruzada de otros alimentos o exposición del propio manipulador)
- Que el cocinado del alimento fuera insuficiente y permitiera la supervivencia del virus.
- Que la ingestión del alimento insuficientemente cocinado diera lugar a una infección en el consumidor, teniendo en cuenta que no se trata de una transmisión eficaz y que, según datos epidemiológicos actuales, la vía de transmisión no es alimentaria.

1 Riesgo en términos de probabilidad

Tomando como modelo de partida el documento elaborado por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA, 2006), se ha realizado una evaluación del riesgo en términos de probabilidad. En esta evaluación se tiene en cuenta:

- La probabilidad de que productos de origen aviar, procedentes de aves de corral domésticas o aves de caza, contaminadas por el virus de la gripe aviar HPAI (H5N1) lleguen, dispuestos para su consumo, al consumidor.
- La frecuencia y la cantidad de productos de origen aviar consumidos y, por otra parte, la susceptibilidad del consumidor a los virus de la gripe aviar.

Figura 2. Evaluación de la exposición por vía alimentaria



1.1 Estimación de la probabilidad de contaminación de alimentos listos para consumo

La probabilidad de que productos de origen aviar, procedentes de aves domésticas o de caza, contaminadas por el virus de la gripe aviar HPAI (H5N1) lleguen al consumidor dispuestos para su consumo depende, por una parte, de la probabilidad de que aves domésticas o de caza infectadas puedan ser sacrificadas o abatidas y declaradas aptas para el consumo (lo cual está condicionado por la presencia de la gripe aviar HPAI en el territorio nacional y por la capacidad de las autoridades sanitarias de detectar los focos y destruir los productos resultantes) y, por otra parte, de la probabilidad de que el virus no haya sido destruido por la transformación (industrial o artesanal) o la preparación familiar para el consumo, en particular por la cocción de los productos.

Tabla 2. Estimación de la probabilidad de contaminación de alimentos listos para consumo por el virus de la gripe aviar altamente patógena (HPAI) en diversos productos y escenarios con y sin focos de gripe aviar altamente patógena en España

Productos alimenticios		Probabilidad de contaminación de alimentos listos para el consumo		
Tipo producción	Tratamiento térmico	Sin focos* en aves silvestres ni domésticas	Con focos en aves silvestres	Con focos en aves silvestres y domésticas
Industrial	Cocinado	Nula	Nula	Nula
	Crudo o poco cocinado	Nula	Nula	Nula o despreciable
Familiar	Cocinado	Nula	Nula	Nula
	Crudo o poco cocinado	Nula o despreciable	Nula o despreciable	Nula o despreciable
Caza**	Cocinado	Nula	Nula	Nula

* Contaminación puntual a través de aves portadoras sin focos conocidos o declarados.

** La caza no se consume cruda o poco cocinada.

1.2 Estimación de la probabilidad de infección del consumidor

La probabilidad de infección depende, por una parte, de la frecuencia y la cantidad de productos de aves domésticas y de caza consumidos (el método de preparación, en particular la cocción, se ha incluido en la estimación de la probabilidad de emisión) y, por otra parte, de la receptividad del consumidor a los virus de la gripe aviar.

Tabla 3. Estimación de la probabilidad de infección del consumidor por ingestión de alimentos contaminados con el virus de la gripe aviar altamente patógena (HPAI)

Productos alimenticios	Frecuencia y cantidades consumidas**	Receptividad del consumidor	Probabilidad de infección
Tipo producción	Producto		
Industrial	Carne	Elevada	Despreciable
	Huevos		
Familiar	Carne*	Nula a despreciable	Nula a despreciable
	Huevos*	Débil	Nula a despreciable
Caza**	Carne	Nula a despreciable	Nula a despreciable

*Huevos: la diferencia de estimación de consumo entre los huevos y la carne resultantes de producción familiar es debido a que los huevos a menudo se comercializan a terceros en mercados de proximidad.

**Esta diferencia de probabilidad se vincula a la diferencia de cantidades consumidas por la población global, independientemente de la probabilidad de contaminación que ya se ha tenido en cuenta en la emisión.

1.3 Estimación del riesgo del consumidor de sufrir la gripe aviar

El riesgo de del consumidor de sufrir la gripe aviar es el resultado de la combinación de la probabilidad de la presencia del virus en alimentos listos para el consumo y la probabilidad de infección. El riesgo del consumidor de sufrir la gripe aviar por ingestión de productos contaminados puede considerarse de la forma que figura en la tabla 4.

Tabla 4. Estimación del riesgo de del consumidor de sufrir la gripe aviar en función de la probabilidad de la presencia del virus en alimentos listos para el consumo y de la probabilidad de infección en caso de existencia en España de focos en aves de gripe aviar altamente patógena (HPAI)

Estimación del riesgo del consumidor de sufrir la gripe aviar por consumo de productos avícolas				Probabilidad de infección		
				Producción industrial	Producción Familiar	Caza Carne
Probabilidad de presencia del virus en alimentos listos para el consumo	Producción Industrial	Tratamiento térmico	Cocinado	Nula o despreciable	Nulo	
			Crudo o poco cocinado	Nula o despreciable	Nulo o despreciable	
	Producción Familiar	Tratamiento térmico	Cocinado	Nula		Nulo
			Crudo o poco cocinado	Nula o despreciable		Nulo o despreciable
	Caza	Tratamiento térmico	Cocinado	Nula		Nulo

En conclusión, el riesgo en el caso de alimentos suficientemente cocinados es nulo.

En el caso de alimentos consumidos sin tratamiento térmico previo o con un tratamiento térmico insuficiente, el riesgo depende del tipo de producción:

En el caso de la producción industrial de especies susceptibles al virus, el riesgo se puede considerar nulo.

En el caso de la producción industrial de especies menos susceptibles al virus (por ejemplo, patos o avestruces), el riesgo es nulo o despreciable.

En el caso de de la producción familiar, el riesgo es nulo o despreciable.

Actuaciones

La Comisión Europea ha establecido medidas para el caso en que se produzca un brote de gripe aviar. Estas medidas incluyen la destrucción de productos avícolas y huevos procedentes de la explotación afectada, incluyendo los producidos durante el periodo de incubación. Además, se prohíbe su comercialización en las zonas de protección y vigilancia, con la finalidad de que sólo la carne y los huevos de animales sanos puedan acceder a la cadena alimentaria. En caso de brote, todos los animales

enfermos serán sacrificados y no se permitirá la comercialización de productos que puedan suponer un riesgo (CE, 2006c).

En España, la gripe aviar altamente patógena es una enfermedad de declaración obligatoria conforme al Real Decreto 2459/1996 (MAPA, 2004). Por otra parte, el Real Decreto 1025/1993 (MAPA, 1993) establece medidas para la lucha contra la influenza aviar y el Ministerio de Agricultura ha editado un Manual práctico de operaciones en la lucha contra la influenza aviar altamente patógena (MAPA, 2005). De acuerdo con éste, una vez confirmado un foco en una explotación se ejecutarán, entre otras, las siguientes medidas urgentes:

- Inmovilización de los animales, así como de restos de pienso, camas, etc.
- Localización e inmovilización de los huevos y canales expedidos desde la explotación en los 21 días previos a la fecha estimada de la infección, con el fin de proceder a su destrucción inmediata.
- Sacrificio de todas las aves que se encuentren en la explotación, tomando previamente al menos 20 muestras de sangre por nave con el propósito de completar los estudios epidemiológicos.
- Los animales pertenecientes a otras especies, en particular cerdos, presentes en la explotación, serán inmovilizados a la espera de los resultados.
- Estudio de otras explotaciones relacionadas epidemiológicamente.
- Limpieza y desinfección de la explotación.

También se delimitará una zona de protección de un radio mínimo de 3 Km alrededor de la explotación afectada y una zona de vigilancia de un radio mínimo de 10 Km. En la zona de protección se llevarán a cabo, durante 21 días, medidas de inmovilización y el examen clínico y de laboratorio de las aves. Se impedirá, salvo autorización, sacar de la explotación carne de aves de corral y huevos para incubar. En la zona de vigilancia se aplicarán medidas durante treinta días que también incluyen la inmovilización, salvo autorización, de las aves de corral domésticas y huevos para incubar (MAPA, 2005).

Además, para reducir aun más la exposición a los virus y su propagación por vía alimentaria, la OMS (OMS, 2005a) recomienda una serie de prácticas de higiene general que en este caso particular han sido redactadas pensando en el riesgo existente en el caso de países afectados por la enfermedad, en particular el núcleo asiático al que se podrían añadir otras partes del este europeo y los países africanos en los que se ha diagnosticado la enfermedad. Incluyen, principalmente, las siguientes:

- Separar la carne cruda de los alimentos cocinados o listos para el consumo, para evitar la contaminación. No utilizar una misma tabla de cortar o un mismo cuchillo para la carne cruda y los demás alimentos. No manipular a la vez alimentos crudos y cocinados sin lavarse las manos entre unos y otros y no poner la carne cocinada en la misma fuente o superficie en la que estaba antes de la cocción. No utilizar huevos crudos o pasados por agua para preparar alimentos que después no vayan a ser cocinados o tratados con calor de algún otro modo.
- Mantener la limpieza y lavarse las manos. Después de manipular huevos o carne de pollo congelada o descongelada, lavarse a conciencia las manos con jabón. Lavar y desinfectar todas las superficies y utensilios que hayan estado en contacto con la carne cruda.
- Cocinar completamente. El hecho de cocer por completo la carne de ave inactiva el virus. Hay que cerciorarse de que el centro de la pieza de carne llega a 70° C (muy caliente) o de que no queda ninguna parte rosada. Las yemas de huevo no deben quedar líquidas ni semilíquidas (sin cuajar).

- No ingerir crudos ni huevos ni parte alguna de aves domésticas.

Recomendaciones

Teniendo en cuenta la evaluación del riesgo realizada y de acuerdo con los conocimientos actuales, no se recomiendan medidas particulares respecto al consumo de productos avícolas aun en el caso de que aparezcan focos de la enfermedad en aves en España.

No obstante, para evitar una eventual contaminación por vía no alimentaria a partir de aves de corral domésticas (de corral e industriales) y de caza, se deben aplicar las medidas higiénicas habituales durante su preparación (principalmente en las labores de desplumado y evisceración) y en el transcurso de la manipulación de los productos.

Evolución del riesgo

Desde el punto de vista de la seguridad alimentaria, se recomienda la revisión de esta evaluación del riesgo en caso de que se produzca cualquier cambio en la evolución de la enfermedad o en las características del virus. Dado que la mayor preocupación, desde el punto de vista de la salud pública, sería que se produjera una mutación o recombinación del virus que permita su transmisión eficiente entre humanos, este hecho, aunque probablemente no afectará a la seguridad alimentaria, sería otro motivo para su revisión.

Referencias

- AFSSA (2006). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation du risque de transmission des virus Influenza aviaires de sous-types H5 ou H7 hautement pathogènes, à l'homme, lors de l'ingestion de denrées animales ou de denrées alimentaires d'origine animale issues de volailles ou de gibier à plume. 23 février 2006. <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/34030-34031.pdf>
- CE (2006a). Comisión Europea. Gripe aviar. Vivir con el virus Influenza. Comisión Europea. I+DTInfo. Revista de la Investigación Europea. N° 47. Enero de 2006. http://europa.eu.int/comm/research/rtdinfo/47/article_3429_es.html
- CE (2006b). Comisión Europea. Vaccinating poultry and other birds against Avian Influenza. MEMO/06/92 Brussels, 22 February 2006 Questions and Answers. <http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/06/92&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>
- CE (2006c). Questions and Answers: Measures in event of avian influenza in poultry in the EU. MEMO/06/79. Brussels, 16 February 2006. <http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/06/79>
- ECDC (2005). The Public Health Risk from Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Emerging in Europe with Specific Reference to type A/H5N1. Interim ECDC Risk Assessment - October 19th 2005 (updated January 5th 2006). http://www.ecdc.eu.int/avian_influenza/H5N1_European_Risk_Assessment_ECDC_051019.pdf
- ECDC (2006). H5N1 "bird flu" should not stop people bathing in EU water this summer. June 2006; <http://www.ecdc.eu.int/EFSA> (2005). EFSA press release. 26th October 2005. http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/1193/comm_pr_avian_flu_update_20051026_en1.pdf
- EFSA (2006). Scientific report of the Scientific Panel on Biological Hazards on "Food as a possible source of infection with highly pathogenic avian influenza viruses for humans and other mammals", The EFSA Journal 2006, 74, 1-29.
- FAO (2006). FAO. Sanidad Animal Informe especial. Gripe Aviar. Tarjeta de la enfermedad. <http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/es/health/diseases-cards/avian.html>. [Consulta: 27 octubre 2006]

- FDA (2004). Questions and answers on avian influenza ("bird flu") and food safety. U.S. Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. March 29, 2004; Updated November 29, 2005. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/avfluqa.html>
- FSA (2006). Bird flu update. Friday 24 February 2006. The Food Standards Agency considers that avian flu does not pose a food safety risk for UK consumers. Questions and answers. http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2005/dev/avianflu#h_4
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M y Osterhaus AD. (2004) Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of América. February 3, 2004. vol. 101. no. 5: 1356-1361. <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=14745020>
- Krug (2006). Clues to the virulence of H5N1 viruses in humans, Science 311: 1512-1513, 2006
- ISCI (2006). Instituto de Salud Carlos III. Epidemia de gripe aviaria. Procedimiento a seguir ante la detección de un caso humano posible de infección por el virus de la gripe A (H5N1). Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. http://193.146.50.130/htdocs/ve/PROTOCOLO_GRIPE_AVIAR.htm
- MAPA (1993). Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. Real Decreto 1025/1993 , de 25 de junio, por el que se establecen medidas para la lucha contra la influenza aviar. BOE núm. 240 de 7 de octubre de 1993.**
- MAPA (2004). Orden APA/1668/2004, de 27 de mayo, por la que se modifican los anexos I y II del Real Decreto 2459/1996 de 2 de diciembre, por el que se establece la lista de enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se da la normativa para su notificación. BOE núm. 138 de 8 de junio de 2004.
- MAPA (2005). Manual práctico de operaciones en la lucha contra la influenza aviar altamente patógena. Subdirección General de Sanidad Animal. Dirección General de Ganadería. Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. Octubre 2005. http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/manual.pdf
- MAPA (2006). Plan de vigilancia de la Influenza aviar en España. 2006. Aves domésticas. Subdirección General de Sanidad Animal. Dirección General de Ganadería. Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. 1 Febrero 2006. http://www.mapa.es/ganaderia/pags/influenza_aviar/aves_domesticas.pdf
- MSC (2006). Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe. Documentación sobre la gripe aviar. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripeAviar/evolucion.htm> [Consulta: 27 octubre 2006]
- OIE (2002). OIE. Highly pathogenic avian influenza. http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a_A150.htm [Consulta: 27 octubre 2006]
- OIE (2006). Draft from OIE. Appendix 3.6.X.
- OMS (2004). OMS. Gripe Aviar. Nota descriptiva. 15 enero 2004. http://www.who.int/csr/don/2004_01_15/es/index.html
- OMS (2005a). OMS. Red Internacional de Autoridades en materia de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN). Brotes de gripe aviar por virus H5N1 hiperpatógenos en personas y aves de corral: efectos en cuanto a la inocuidad de los alimentos. Nota de información INFOSAN N° 7/2005 (Rev.1, 5 de diciembre)- Gripe aviar. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_07_AI_Nov05_sp.pdf
- OMS (2005b). OMS. Gripe aviar - situación en Viet Nam – Actualización N° 5. 21 de enero de 2005 http://www.who.int/csr/don/2005_01_21/es/index.html
- OMS (2006a). Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. 16 October 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_10_16/en/print.html.
- OMS (2006b). WHO. Review of latest available evidence on risks to human health through potential transmission of avian influenza (H5N1) through water and sewage.

- http://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/avianflu/en/index.html. [Consulta: 27 octubre 2006]
- OMS (2006c). WHO Avian influenza ("bird flu"). Fact sheet. January 2006.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avianinfluenza_factsheetJan2006/en/print.html
- OMS (2006d). Avian influenza A (H5N1) infection in humans. Current concepts. The writing committee of the World Health Organization (WHO) consultation on human influenza A/H5. *The New England Journal of Medicine*. 353 (13): 1374-1385.
- Senne, D.A., Panigrahy, B. y Morgan, R.L. (1994). Effect of composting poultry carcasses on survival of exotic avian viruses: highly pathogenic avian influenza (HPAI) virus and adenovirus of egg drop syndrome-76. *Avian Dis.* 38(4): 733-737
- Stevens, J., Blixt, O., Glaser, L., Taubenberger, J.K., Palese, P., Paulson, J.C. y Wilson, I.A. (2006). Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J. Mol. Biol.* 355 (5):1143-55.
- Swayne, D.E. y Beck, J.R (2004). Heat inactivation of avian influenza and Newcastle disease viruses in egg products. *Avian Pathology* 33(5): 512-518,
- Swayne, D.E. (2006). Microassay for measuring thermal inactivation of H5N1 high pathogenicity avian influenza virus in naturally infected chicken meat. *International Journal of Food Microbiology* 25;108(2):268-71,
- Ungchusak, K., Auewarakul, P., Dowell, S.F., Kitphati, R., Auwanit, W., Puthavathana, P., Uiprasertkul, M., Boonnak, K., Pittayawonganon, C., Cox, N.J., Zaki, S.R., Thawatsupha, P., Chittaganpitch, M. Khontong, R., Simmerman, J.M. y Chunsuttiwat, S. (2005). Probable person to person transmission of avian influenza A (H5N1). *The New England Journal of Medicine*. 352 (4): 333-340.

Informe del Comité Científico de la AESA sobre el impacto del consumo de tabaco en la alimentación y la nutrición

Núm. Referencia: AESA-2006-002

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria el 8 de febrero de 2006

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M^a Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano.

Secretario

Jesús Campos Amado

Grupo de Trabajo

Andreu Palou Oliver (coordinador),
Arturo Anadón Navarro,
Albert Bosch Navarro,
Manuel Martín Esteban,
Susana Monereo Megías,
Fernando Rodríguez Artalejo,
Gregorio Varela Moreiras

Resumen

El consumo de tabaco es la primera causa de enfermedad, discapacidad y muerte prematura evitable en la población española. Parte de sus efectos nocivos sobre la salud se producen a través de su interacción con la alimentación y procesos relacionados, lo que afecta negativamente el proceso de la nutrición.

Se ha comprobado que reduce la percepción de sabores y olores, puede producir carencias nutritivas, incrementar las necesidades de nutrientes, alterar los efectos nutricionales esperables de diversos alimentos, potenciar la acción cancerígena de dietas inadecuadas o aumentar del riesgo de padecer enfermedades crónicas, debido a la interacción con los mecanismos nutricionales o metabólico-nutricionales.

Este documento resume las principales pruebas científicas existentes sobre el impacto del consumo habitual de tabaco en la alimentación y la nutrición y se fundamenta en una revisión general de la bibliografía científica, que fue analizada en la reunión del Comité Científico de la AESA celebrada el 8 de febrero de 2006.

Palabras clave

Tabaco, nutrición, alimentación, carencias nutritivas.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Food Safety Agency on the impact of Tobacco consumption on feeding and nutrition

Abstract

Tobacco consumption is the main cause of mortality, disability and avoidable premature death within the Spanish population. One of its harmful effects on health is interaction with feeding and related processes, which negatively affects nutrition.

It has been proven that tobacco consumption lessens the ability to taste and smell, can cause nutritional deficits, increase nutritional requirements, alter the nutritional effects expected from several foods, increase the probability that a poor diet will lead to the development of cancer or increase the risk of suffering from chronic illness, due to interaction with nutritional or nutritional-metabolic mechanisms.

This document summarize the main scientific evidences on the impact of regular tobacco consumption on feeding and nutrition and is based on a review of scientific literature, which was analysed by the Scientific Committee of the Spanish Food Safety Agency in session of 8 February 2006.

Key words

Tobacco, nutrition, feeding, nutritional deficits.

Términos en los que se plantea la cuestión

El Presidente de la AESA propuso al Comité Científico que elaborase un informe sobre el *Impacto del consumo de tabaco en la alimentación y la nutrición*, teniendo en cuenta la evidencia científica existente en torno a las interrelaciones entre el hábito de fumar y los riesgos para la salud desde el ámbito nutricional y de la alimentación.

Intoxicación por el tabaco

El consumo de tabaco puede provocar un cuadro de intoxicación aguda, aunque habitualmente sólo se presenta en las personas que empiezan a fumar de forma intensa. Esta intoxicación aguda se debe, básicamente, a la nicotina y al monóxido de carbono. Sin embargo, lo que normalmente nos ocupa es la intoxicación crónica; en este sentido, el consumo continuado de tabaco causa, fundamentalmente por culpa de los componentes del humo, una serie de alteraciones en diversos órganos con la aparición de una patología característica. Evidentemente, la constitución del fumador, la edad en la que empezó a fumar, su intensidad, el tiempo que lleva fumando, las características del tabaco, la forma de fumar, etc., hacen variar la forma y manifestación de estas enfermedades.

Deficiencias Nutricionales relacionadas con el hábito de fumar

Efectos de la exposición al humo del tabaco sobre los micronutrientes

Los fumadores constituyen un grupo importante de población con una problemática nutricional concreta y que, consecuentemente, merece especial atención.

1. Hábitos alimentarios de los fumadores

Hay evidencia científica suficiente para afirmar que la dieta de los fumadores suele ser menos adecuada que la de los no fumadores. La hipótesis, difícil de establecer de manera concluyente, es que el fumador al no preocuparse por su salud, también se preocupa en menor medida de su dieta (Ortega, 2000), (Dallongeville et al, 1998).

El tabaco puede modificar las preferencias alimentarias, el sentido del gusto y en definitiva alterar los hábitos alimentarios: la ingesta de energía, fibra y nutrientes. Además, hay una marcada relación dosis/efecto: a mayor número de cigarrillos fumados al día, mayores son las alteraciones.

Conocemos por muy diversos estudios que los no fumadores siguen una dieta con una mejor densidad de nutrientes: consumen más frutas, verduras, hortalizas ricas en vitamina C y β -carotenos (Palaniappan et al., 2001) toman más cereales (sobre todo integrales y de desayuno) y también leche y productos lácteos. En los fumadores, además, es mayor el consumo de café y alcohol. De hecho, se ha comprobado una asociación estadísticamente significativa entre consumo de tabaco y la ingesta excesiva de alcohol (Galan et al., 2005).

No olvidemos, por tanto, que la existencia de estos hábitos podría perjudicar de manera doble el estado nutritivo del individuo: cada uno de estos hábitos, por separado, tiene efectos negativos. En el caso del alcohol, preocupan de manera especial los efectos directos del etanol sobre el estado de los diferentes micronutrientes (B1, B6, ácido fólico, etc.).

En nuestro país hay datos epidemiológicos que demuestran que las personas con hábitos de vida menos

saludables, incluidos el tabaco y una alimentación poco equilibrada, usan con menor frecuencia los servicios clínicos preventivos relacionados con la alimentación y así se detectan con menor frecuencia factores de riesgo cardiovascular que podrían ser corregidos, como la hipertensión arterial y la dislipemia, los cuales también están asociados al tabaco y a una alimentación inadecuada. (Galan et al., 2006).

Ingesta de energía y actividad física

De manera general, la población fumadora es más inactiva y sedentaria, con las repercusiones nutricionales que ello conlleva, junto al propio hecho de fumar (Kvaavik et al., 2004).

Respecto a los macronutrientes y fibra dietética, los fumadores presentan un mayor consumo de grasa total, grasa animal, grasa saturada y colesterol. Por el contrario, tienen una menor ingesta de aceites vegetales, grasa poliinsaturada, hidratos de carbono y fibra (Dallongeville et al., 1998).

Es importante también que debido a la sinergia entre fumar y consumir más alcohol, se produce un efecto no sólo sobre la ingesta, sino también sobre la absorción, síntesis y metabolismo de los ácidos grasos séricos, modificaciones que van a ser mayores a medida que aumenta el número de cigarrillos. Así, uno de los índices que más se emplea a la hora de evaluar la calidad de la dieta, relación ácidos grasos poliinsaturados/ ácidos grasos saturados, resulta afectado a nivel sérico.

3. Micronutrientes

Los patrones diferentes ya comentados de consumo de alimentos hacen también que la ingesta de vitaminas y minerales sea más baja.

Incluso cuando se compara en condiciones de igualdad de ingesta, los niveles séricos de micronutrientes suelen ser inferiores a los de no fumadores. También resulta significativo el hecho de que en la población fumadora es menos habitual el consumo de suplementos y alimentos enriquecidos. De manera específica, se observan ingestas reducidas y niveles séricos inferiores para los llamados nutrientes antioxidantes (Lykkesfeldt et al., 2000).

Los síndromes de deficiencia nutricional que comprometen vitaminas y micronutrientes en general evolucionan a través de tres estadios: al principio, debido a que la mayoría de los micronutrientes se almacenan en los tejidos, una reducción temporal en la ingesta se puede compensar mediante una disminución de los depósitos corporales. El segundo estadio comprende alteraciones metabólicas sin síntomas, mientras que sólo la depleción grave cursará al final con signos y síntomas clínicos claros. Por ello, en el tabaquismo ciertas deficiencias en micronutrientes muchas veces no se detectan hasta que las deficiencias no se presentan combinadas con otros problemas de salud que suponen una mayor demanda de vitaminas u oligoelementos (Scrimshaw, 1990a) (Scrimshaw, 1990b).

En relación con la vitamina E, se ha asociado la deficiencia con el aumento del riesgo cardiovascular en fumadores. Al ser la ingesta habitualmente baja, se ha sugerido la conveniencia de recomendar un aumento de la ingesta o de suplementos. Se estudia en este sentido proponer unas mayores Ingestas Recomendadas para población fumadora.

También se ha encontrado una marcada asociación inversa entre consumo de tabaco e ingesta y niveles séricos de vitamina C, independientemente de la edad, sexo, peso corporal, raza o consumo de alcohol. El alcohol y el estrés también aumentan las necesidades de vitamina C.

Diversas organizaciones indican la necesidad de incrementar la ingesta recomendada de vitamina C en fumadores. Así, según el Food and Nutrition Board (EEUU y Canadá) la ingesta debería incrementarse de 60 mg/día a 100 mg/día. Esta cifra fue bastante discutida, ya que diversos autores han considerado que la cantidad óptima de ingesta de vitamina C para que el porcentaje de niveles séricos sea similar al de los no fumadores, debería ser de 150-200 mg/día (NHANES II). En las más recientes recomendaciones (EEUU/Canadá), se ha estimado una ingesta adicional de 35 mg/día sobre los 60-90 mg/día que se han marcado para población adulta dependiendo de la edad y sexo (Institutes of Medicine, 2000). En Francia la cantidad recomendada se ha establecido en 120 mg/día.

En cuanto a los carotenoides, sus concentraciones séricas son más bajas en la población fumadora. Los fumadores tienen también niveles séricos más bajos de diversas vitaminas del grupo B (tiamina, riboflavina, vitamina B12 y ácido fólico) (Meer et al., 2006), así como de algunos minerales: calcio, hierro, yodo y magnesio.

Específicamente, los niveles de folatos en los fumadores son más bajos en suero, eritrocitos, mucosa bucal, etc. Se ha visto que si se triplica la ingesta respecto a las cantidades recomendadas, se logran normalizar los niveles de la vitamina.

4. Tabaco y nutrición en personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada constituyen el grupo con más elevado riesgo de padecer malnutrición en los países occidentales, incluido España. Es en los mayores de 70 años y, muy especialmente en los mayores de 80 años, donde se observan un mayor número de deficiencias en micronutrientes.

Los resultados de los principales proyectos semilongitudinales y longitudinales realizados en población de edad avanzada en Europa (SENECA, *Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action*, y el HALE, *Healthy Aging, a Longitudinal Study*) muestran de manera rotunda que el tabaquismo incrementa el riesgo de sufrir deficiencias nutricionales. En la población fumadora hay concentraciones significativamente reducidas ($p < 0,01$) en vitaminas como α -tocoferol y carotenos, y marcadas reducciones igualmente para el piridoxal-5-fosfato, vitamina B12 y ácido fólico. Igualmente interesantes resultan los resultados encontrados para el factor de riesgo cardiovascular o de función cognitiva homocisteína, que se encuentra nutricionalmente regulado por el ácido fólico y las vitaminas B12 y B6: el hábito de fumar en las personas de edad se encuentra asociado a unas concentraciones significativamente mayores ($p < 0,05$) en comparación con los no fumadores.

Los ex-fumadores recientes (menos de tres años), por su parte, presentan unas concentraciones de homocisteína equiparables a las de las personas de edad con hábito de fumar (Beltrán et al., 2001) (Varela-Moreiras et al., 2003) (Varela-Moreiras, 2002).

5. Deficiencias funcionales relacionadas con el déficit de micronutrientes

La nutrición es un determinante de la respuesta inmune y la malnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia. La desnutrición calórico-proteica esta asociada con una alteración significativa de la inmunidad mediada por células, la función fagocitaria, el sistema de complemento, las concentraciones de IgA y la producción de citoquinas. La deficiencia de nutrientes únicos o aislados, a diferencia de la desnutrición calórico-proteica generalizada, también puede dar lugar a una alteración de la

respuesta inmunitaria, incluso cuando la deficiencia es leve. El cinc, selenio, hierro, cobre, las vitaminas A, C, E, B6 y el ácido fólico tienen también una importante influencia sobre la respuesta inmune (Chandra et al., 1997).

Algunos componentes del humo del cigarrillo promueven la oxidación y proporcionan altos niveles de estrés oxidativo. Los radicales libres se encuentran en el humo del cigarrillo pudiendo contener hasta 1015 radicales libres por inhalación. Las necesidades de micronutrientes antioxidantes que se encuentran en los alimentos (vitaminas C, A, E, selenio, cobre, cinc, manganeso, etc.) se ven incrementadas y su disponibilidad se ve adversamente afectada en las personas fumadoras y en los fumadores pasivos (Stepanov et al., 2005) (Block, 1992) (Diplock, 1991). Está claro que fumar provoca un aumento de los radicales libres (nitrógeno reactivo y especies reactivas de oxígeno) y el fumar cigarrillos se ha asociado con aumentos de la incidencia y la gravedad de varias enfermedades incluyendo la arteriosclerosis, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los desequilibrios en micronutrientes pueden jugar un papel en varias de las condiciones patológicas atribuidas al fumar. Aunque no haya pruebas inequívocas de que el estrés oxidativo sea un contribuyente importante a estas enfermedades o que una entrada aumentada de sustancias nutritivas antioxidantes es beneficiosa, la observación de que los fumadores tienen reducidos los niveles circulantes de algunas de estas sustancias nutritivas (Traber et al., 2000) sugiere que pueden generar un funcionamiento no óptimo de los procesos en los que intervienen.

El humo del tabaco contiene numerosos compuestos emitidos como gases y partículas condensadas, alquitranes, muchos de ellos con acción oxidante o pro-oxidante, capaces de producir radicales libres y propiciar la peroxidación lipídica en las membranas biológicas (Preston, 1991). Las vitaminas E, C, el β -caroteno y el selenio están implicados en la defensa antioxidante celular contra los efectos deletéreos de especies de oxígeno reactivas. Fumar disminuye los niveles plasmáticos de vitamina C y de β -caroteno. El cadmio, presente en el tabaco, disminuye la biodisponibilidad de selenio y antagoniza la acción del cinc, un cofactor esencial para la enzima antioxidante superóxido dismutasa. La vitamina E, el principal antioxidante lipófilo, puede disminuir hasta niveles subóptimos en los tejidos de las personas fumadoras. Además, diversos componentes del tabaco pueden reducir los niveles de varias vitaminas hidrosolubles. En general, el estado nutricional de los fumadores puede deteriorarse por una alimentación inadecuada ya que habitualmente consumen menos frutas y verduras ricas en vitamina C y carotenos (Preston, 1991) (Preston et al., 2003).

Vitamina C

Quizás uno de los papeles más significativos de la vitamina C sea el de actuar como agente reductor y antioxidante en una diversidad de procesos enzimáticos; de modo que, en el caso concreto del tabaquismo, la vitamina C tiende a contrarrestar el efecto nocivo de diversas sustancias contenidas en el humo del tabaco (Hornig and Glatthaar, 1985) (Chatelain et al., 1993) (Bendich and Langseth, 1995) (Hemila and Herman, 1995).

Aunque se ha descrito que el aumento de los niveles de radicales libres en plasma producidos por el humo del tabaco se puede limitar mediante una mayor ingesta de vitamina C (Valkonen and Kuusi, 2000), los antioxidantes no pueden suprimir totalmente los efectos dañinos del humo del tabaco, por lo que la mejor manera de prevenir estos efectos es evitar la exposición al humo del tabaco.

1. Fumadores y deficiencia de vitamina C

La deficiencia de vitamina C es un estado carencial relativamente raro hoy en día en nuestras sociedades desarrolladas. No son tan infrecuentes los estados de deficiencias marginales o subclínicas en los que queda reducida la capacidad antioxidante del organismo (Abajo y Madurga, 1993), situaciones que habitualmente no se detectan. En relación con el tabaco, es posible que el estímulo suprarrenal prolongado (debido a la nicotina ingerida por el fumador habitual) aumente la necesidad de vitamina C, que es necesaria para la producción de catecolaminas. De este modo, la vitamina C en los fumadores se agotaría más rápidamente si no se compensa con una mayor ingestión (Hoefel, 1983). De hecho, se ha señalado repetidamente a los fumadores entre los grupos de alto riesgo (fumadores activos y pasivos, alcohólicos, drogadictos, ancianos e indigentes) que pueden presentar deficiencia de vitamina C (Block, 1992) (Handelman et al., 1996).

Muchos estudios desde 1940 han documentado que la exposición activa y pasiva al humo del tabaco reduce las concentraciones plasmáticas de vitamina C (Treble, 1993). Los niveles medios de vitamina C en plasma son de un 30 a un 40 por ciento más bajos en los fumadores comparados con los no fumadores, y la magnitud de la diferencia depende del mayor o menor consumo diario de cigarrillos (Hoefel, 1983) encontrándose los valores medios más bajos en los ancianos (Schechtman et al., 1989).

Las causas de la disminución de las concentraciones de vitamina C en fumadores no son atribuibles a una ingesta dietética pobre en esta vitamina, sino a alteraciones metabólicas.

Se ha indicado (Schechtman et al., 1989) que el riesgo de hipovitaminosis (niveles en suero inferiores a 0,2 mg/dl; 11,4 $\mu\text{mol/l}$) se ve incrementado en los fumadores, particularmente cuando no se acompaña por una suplementación.

2. Deficiencia de vitamina C en la gestación

En el embarazo, los hábitos tóxicos como el fumar y la ingestión de bebidas alcohólicas, incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno que pueden influir en la aparición y el desarrollo de hipertensión arterial y diabetes mellitus gestacional. Por otra parte, la situación nutricional de la madre es decisiva en el estado vitamínico del recién nacido y las cantidades deficientes de vitaminas E y C en suero pueden incidir en una respuesta insuficiente al estrés oxidativo que representa el parto y afectar la posterior recuperación del niño.

Las reservas de vitamina C disminuyen gradualmente durante el embarazo normal. Se produce una disminución de la concentración relativa del 50 % de ascorbato en la preeclampsia en comparación con las concentraciones de embarazos normales. En contraste con el ascorbato existe un incremento de vitamina E durante la gestación normal, principalmente por el incremento de las lipoproteínas circulantes, pero las concentraciones relativas de vitamina E no difieren, o se encuentran incrementadas, en el desarrollo de la preeclampsia (Hubel, 1999).

Existe una correlación fuertemente significativa entre las concentraciones de la vitamina C en fumadoras y no fumadoras embarazadas y sus cordones umbilicales respectivos. Los niveles del ácido ascórbico son perceptiblemente más bajos en los recién nacidos de madres fumadoras que en los de madres no fumadoras, y la hipovitaminosis se asocia muy probablemente con la alimentación defi-

ciente en esta vitamina y con un mayor consumo metabólico entre las madres fumadoras embarazadas (de Oliveira et al, 2004).

En el estudio de una población de 11.592 participantes (Guzikowski and Lembrych, 1988) se observaron unos niveles perceptiblemente inferiores de vitamina C en el suero de la sangre de las fumadoras embarazadas en comparación con las no fumadoras embarazadas, así como una correlación inversamente proporcional entre la concentración sérica de esta vitamina y el número de cigarrillos fumados durante el día. Otros autores (Kawano, 1990) han llegado a parecidas conclusiones.

3. Deficiencias de vitamina C en la leche materna

La leche de las madres no fumadoras contiene niveles perceptiblemente mayores de vitamina C que la de las fumadoras (Ortega et al., 1998). Hay una correlación negativa estadísticamente significativa entre el número de cigarrillos fumados y la concentración de esta vitamina en la leche materna; de modo que puede derivarse que la concentración más baja de antioxidantes en la leche materna de fumadoras puede agravar los problemas de peroxidación en los niños recién nacidos (Ortega et al., 1998). Conclusiones similares fueron publicadas por otros autores (Hoefel, 1983), con detalles sobre los efectos de la nicotina, el monóxido de carbono, los aldehídos, el cadmio, los hidrocarburos aromáticos y otros componentes del humo del cigarrillo en el metabolismo de la vitamina C.

En general, desde hace tiempo se considera que dejar de fumar mejoraría los niveles de diversos metales pesados y otros contaminantes en la leche materna (Dagnelie et al., 1992) (Gundacker et al., 2002).

4. Vitamina C en fumadores activos y pasivos

Diversos estudios muestran que la exposición al humo del tabaco (fumador pasivo) puede reducir las concentraciones de ascorbato, incluso cuando la cantidad de exposición al humo es muy baja (Preston et al., 2003) (Kawano, 1990).

En general, la exposición al humo del tabaco se determina de modo bastante preciso analizando la concentración de un biomarcador en la orina, la cotinina. Las concentraciones de ascorbato en el plasma eran más bajas, aproximadamente 3,2 $\mu\text{mol/l}$ de promedio, en niños expuestos que en los niños no expuestos que consumieron cantidades equivalentes de vitamina C.

Con objeto de clarificar los efectos sobre los niveles de vitamina C en plasma y el estado de peroxidación lipídica en fumadores activos y pasivos, se examinaron los niveles de ácido ascórbico y su estado redox y los niveles de lípidos peroxidados, en fumadores y en no fumadores expuestos regularmente al humo ambiental del tabaco (Ayaori et al., 2000). Se observó que los niveles plasmáticos de la forma reducida de la vitamina C eran perceptiblemente más bajos en fumadores activos que en los no fumadores. Los niveles de triglicéridos plasmáticos eran más altos en el grupo de fumadores activos que en el grupo de no fumadores. Asimismo, los niveles del tiocianato en el plasma eran perceptiblemente más altos en los fumadores y también en los no fumadores expuestos al humo ambiental del tabaco comparados con los no expuestos (Ayaori et al., 2000).

4.1 Efectos sobre los niveles de vitamina C en el jugo gástrico

La baja concentración de vitamina C en el jugo gástrico, junto con la presencia de *Helicobacter pylori*, desempeña probablemente un papel en la carcinogénesis gástrica. La vitamina C puede neutralizar diversos factores patógenos conectados con la infección por *Helicobacter*, incluyendo la destrucción de radicales libres que dañan tejidos y DNA celular, así como la inhibición de la formación de compuestos N-nitrosos, que tienen actividad carcinógena. Uno de los estudios realizados (Jarosz et al., 2001) tuvo por objetivo determinar si fumar tenía algún efecto en la concentración de vitamina C en el jugo gástrico en pacientes sanos e infectados por *Helicobacter pylori* (HP). Se estudiaron 4 grupos (controles no fumadores HP-negativos; fumadores HP-negativos; no fumadores HP-positivos y fumadores HP-positivos), observándose que la concentración de la vitamina C en jugo gástrico es perceptiblemente más baja en fumadores que en no fumadores, tanto en presencia como en ausencia de infección por *Helicobacter*, pudiendo constituir un mecanismo mediante el cual fumar contribuye a la producción de lesiones gástricas, al retraso en su curación y al aumento en el índice de repetición de úlceras pépticas (Jarosz et al., 2001).

4.2 Interferencia en el papel de la vitamina C en el desarrollo tumoral

La vitamina C puede inhibir tumores inducidos experimentalmente por la dietilnitrosamina y la exposición al humo del tabaco (Harada et al., 1985). En este estudio, el tratamiento con dietilnitrosamina y la exposición al humo del cigarrillo indujo varios tipos de tumores en la zona respiratoria, causando tumores en la cavidad nasal, la laringe y la tráquea.

Un suplemento de vitamina C suministrado a los animales de experimentación a los que se indujeron tumores hizo que remitieran los tumores de cavidad nasal aunque no los de laringe y traquea.

4.3 Vitamina C y asma

La vitamina C es la sustancia antioxidante principal presente en el líquido de la superficie de las vías aéreas del pulmón, donde podría ser importante en la protección frente a oxidantes endógenos y exógenos. Los óxidos del nitrógeno son ejemplos de oxidantes que podrían presentarse en las fuentes endógenas y ambientales, para los cuales la vitamina C puede ofrecer protección y que pueden ser importantes en la causalidad y la propagación del asma.

Se ha explorado la posible influencia de antioxidantes, especialmente vitamina C, en correlación con el asma, sugiriéndose que una deficiencia de esta vitamina en la dieta es un factor de riesgo para el asma (Hatch, 1995). Los estudios epidemiológicos demuestran asociaciones entre la exposición a oxidantes e infecciones respiratorias y asma en niños de fumadores. Los síntomas del asma en adultos aparecen al aumentar la exposición a los oxidantes ambientales y disminuyen mediante la ingesta de vitamina C.

4.4 Efectos sobre la vitamina C en otros tejidos y sistemas

Son numerosos los estudios de los efectos de los micronutrientes sobre los efectos del humo del cigarrillo o de componentes del mismo sobre diversos sistemas tisulares y celulares y sus sistemas de reacción y defensa (Bouhours-Nouet et al., 2005) (Foronjy et al., 2005) (Husgafvel-Pursiainen, 2004) (Cigremis et al., 2004) (Palozza et al., 2004).

4.5. Vitamina C y función endotelial

Se encuentra documentada la hipótesis de que la terapia antioxidante mejoraría la función endotelial en fumadores; por otra parte también se ha descrito un efecto beneficioso de la vitamina C oral o parenteral a corto plazo en la fisiología endotelial en los casos que se presenta disfunción arterial temprana (Raitakari, O.T. et al, 2000).

Vitamina A y β -caroteno

La vitamina A o retinol es un alcohol poliénico isoprenoide (C₂₀H₂₉OH) del que derivan los esteroides de retinol (forma en la que se deposita) y, por oxidación se forman el retinal (11-cis-retinal) y el ácido retinoico, probablemente la forma activa más importante de la vitamina A.

La vitamina A puede ejercer una acción antioxidante, ya que es capaz de eliminar radicales libres y proteger de la acción mutágena al ADN, contribuyendo así a frenar el envejecimiento celular. Participa en la protección y mantenimiento de los tejidos epiteliales como la piel y las mucosas a través del ácido retinoico. También es imprescindible para la regeneración de la rodopsina que se obtiene por combinación del 11-cis-retinal y la opsina, y participa así en la función visual; participa asimismo en la regulación del balance energético (Bonet et al., 2003) y, en general, el ácido retinoico tiene un papel importante en la regulación de numerosos procesos relacionados con la proliferación y diferenciación celular.

La vitamina A está presente sólo en los productos animales (Ej: hígado, huevos, productos lácteos). Así, en países donde el consumo de estos productos de origen animal es relativamente bajo, son los carotenoides (particularmente el β -caroteno) los que tienen que proporcionar la ingesta de vitamina A (el 80% o más en Asia y África). Incluso en países desarrollados los carotenoides contribuyen como fuente de la vitamina A en más del 40% (Woutersen et al., 1999).

En los modelos animales, la administración del benzo(a)pireno, un componente presente en el humo del tabaco indujo el agotamiento de la vitamina A. En general, puede concluirse que el tabaquismo tiene un impacto negativo sobre las concentraciones de retinol (vitamina A), α -tocoferol, selenio y cinc, y disminuye las defensas de los pacientes examinados (cultivos de garganta de estreptococo β -hemolítico) (Bashar and Mitra, 2004).

Algunos carotenoides, tales como β -caroteno, sirven como fuente de vitamina A, que es la función principal de los carotenoides en seres humanos. En general, los carotenoides son compuestos derivados del isopreno que no se sintetizan en animales, pero que son biosintetizados por las plantas y los microorganismos. En la naturaleza se han identificado hasta ahora cerca de 700. Aproximadamente el 10% de ellos se pueden encontrar en la dieta humana, y cerca de 20 de estos compuestos se han encontrado en el plasma y tejidos de los mamíferos (SCF, 2000). Los carotenoides predominantes encontrados en el plasma son el β -caroteno, el licopeno, la luteína, la criptoxantina y el α -caroteno, constituyendo el 90% de los carotenoides de la dieta humana (Rock, 1997).

Las funciones naturales mejor caracterizadas de carotenoides son las de servir de protección de las células contra la foto-sensibilización de la piel. Proporcionan además la coloración y los signos de identificación para muchas especies de animales. Además, los carotenoides tienen un papel en diversas otras funciones importantes como las acciones antioxidantes y anticarcinogénicas y para neutra-

lizar los radicales libres. Un gran número de estudios epidemiológicos en poblaciones humanas y numerosos estudios en animales desarrollados durante el último tercio del pasado siglo (véanse referencias en (Keijer et al., 2005) (SCF, 2000)) indicaban que el β -caroteno puede prevenir el cáncer, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades en seres humanos. No obstante, los ensayos de intervención a gran escala en humanos desarrollados en la década pasada han demostrado que en los fumadores los suplementos de β -caroteno aumentan la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón. Estos estudios mostraron que, en lugar de un efecto protector, la ingesta de β -caroteno produjo una mayor incidencia de infarto de miocardio y una mayor morbilidad/mortalidad debido a cáncer de pulmón en los fumadores.

Estos estudios son el ATBC sobre 29.133 hombres fumadores en Finlandia (ATBC, 1994) que recibían 20 mg/día de β -caroteno y el estudio CARET en EEUU sobre 18.314 participantes, que recibían 30 mg de β -caroteno y 25.000 IU de vitamina A (Omenn et al., 1996a) (Omenn et al., 1996b). Posteriormente, se han realizado estudios experimentales en modelos animales apropiados como los hurones (Keijer et al., 2005) (Wang et al., 1999), en sistemas celulares (Paolini et al., 1999) (Perocco et al., 1999) o incluso en ratas a muy altas concentraciones (Paolini et al., 1999) que ofrecen explicaciones sobre los efectos nocivos observados en humanos.

Los resultados de los estudios de intervención en humanos y los estudios en animales y sistemas experimentales han sido apoyados por la investigación realizada en una cohorte de mujeres francesas (Touvier M et al.). Se investigó la interacción potencial entre el consumo de caroteno y el hábito de fumar en relación con el riesgo de contraer cánceres tabacorelacionados en mujeres. Se demostró que en fumadoras los suplementos de caroteno tenían un efecto deletéreo en el riesgo de padecer cáncer de pulmón y pueden tener un efecto deletéreo también en el caso de cánceres digestivos. El consumo de β -caroteno fue inversamente proporcional al riesgo de desarrollar cánceres relacionados con el consumo de tabaco entre los no fumadores, con una relación dosis-dependiente estadísticamente significativa mientras que, por el contrario, el consumo de β -caroteno fue asociado directamente al riesgo de contraer cáncer en los fumadores.

Vitamina E

Diversos estudios han mostrado que fumar de modo habitual altera los requerimientos de vitamina E (Bruno and Traber, 2005). Se ha descrito (Bashar and Mitra, 2004) que la vitamina E (y otros microelementos, como hierro y cinc) se encuentran en cantidades deficientes entre los fumadores sanos comparados con los no fumadores. Se trata de un efecto que depende de la dosis; los fumadores que fuman 16 o más cigarrillos por día tienen concentraciones séricas perceptiblemente más bajas de retinol comparados con los controles.

En este estudio, la disminución del porcentaje del α -tocoferol fue el evento más llamativo de todos los analizados. Las concentraciones del cinc solo disminuyeron en los fumadores que fumaban más de 30 cigarrillos comparados con controles. Las concentraciones del cobre aumentaron en los fumadores frente a los controles y el selenio disminuyó frente al control.

Una parte perceptiblemente más elevada de fumadores comparados con controles tenía crecimiento bacteriano en sus cultivos de garganta, sobre todo en los relativos a estreptococo β -hemolítico (Bashar and Mitra, 2004).

El modo básico de actuación de la vitamina E en los tejidos es la prevención de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (y otros lípidos), capturando los radicales libres y donando hidrógenos, protegiendo así la integridad de los lípidos y fosfolípidos de las membranas. La vitamina E interactúa con otros nutrientes relacionados con los procesos oxidativos.

Sin embargo, nuestro conocimiento del papel de la vitamina E en nutrición humana se ha ampliado considerablemente en las últimas dos décadas (Schneider, 2005). Considerada como el antioxidante lípido-soluble más potente (y por su papel esencial en la reproducción en mamíferos) actualmente se consideran muchas otras facetas, dependiendo del contexto fisiológico. Puede actuar como una molécula señal, como regulador de la expresión génica y, posiblemente, en la prevención de ciertos cánceres y de la arteriosclerosis, cada uno de los vitámeros pudiendo tener funciones específicas (Schneider, 2005).

Parece confirmado que la biodisponibilidad de vitamina E es considerablemente menor en los fumadores (Lodge, 2005), por lo que en ellos pueden verse afectados algunos de los procesos descritos.

Vitaminas B

El monóxido de carbono producido en la combustión del tabaco puede ser responsable de la reducción de los niveles de vitamina B12. La vitamina B12 está implicada en el proceso de la desintoxicación del cianuro (uno de los componentes del humo del cigarrillo). Asimismo la nicotina afecta a la actividad secretora del páncreas que interfiere así con la absorción de la vitamina B12. A su vez, teniendo en cuenta la conexión existente entre el metabolismo de la vitamina B12 y el del cianuro, y que fumar se asocia a la producción de cianuro, cabe esperar que este hábito pueda perturbar el metabolismo de la vitamina B12.

Ello ya se confirmó al analizar los contenidos de vitaminas, así como de tiocianato, en la orina de fumadores y no fumadores, sugiriéndose que el alto contenido de cianuro en el plasma de los fumadores produce una destrucción significativa de vitaminas del complejo B (Linnell et al., 1968). Más recientemente, se ha insistido en destacar que los niveles de vitaminas C, A, B12 y folatos están disminuidos en los fumadores (Dautzenberg, 2005). En general, cabe considerar el papel relevante del ácido fólico, la vitamina B12 y la homocisteína en el metabolismo de los grupos monocarbonados y la implicación de las alteraciones de los procesos de metilación en el desarrollo de cáncer, particularmente de próstata (Hultdin et al., 2005).

Selenio

Varios estudios realizados demuestran que el cadmio, presente en el tabaco, disminuye la biodisponibilidad de selenio. En concreto (Bashar and Mitra, 2004) demostraron que las concentraciones de selenio en los fumadores son más bajas que las de los no fumadores.

Probablemente la principal función del selenio (Se) es su acción antioxidante (Ryan-Harshman and Aldoori, 2005) entre los numerosos procesos en los que interviene (Beckett and Arthur, 2005). (Ryan-Harshman and Aldoori, 2005).

La deficiencia de selenio puede estar también relacionada con la muerte súbita infantil, puede producir distrofia muscular, diátesis exudativa, atrofia pancreática, necrosis del hígado e infertilidad.

Cinc

Alteraciones en la distribución de Zn, Cu, Cd y Pb se han descrito en el líquido amniótico, relacionadas con el hábito de fumar (Milnerowicz et al., 2000). En un estudio reciente se han descrito niveles más elevados de cinc en el suero de fumadores comparados con los no fumadores (Lopes et al., 2004).

Información adicional sobre nutrición-tabaquismo en diferentes condiciones y patologías

1. Menor peso al nacer y otras patologías en niños y adolescentes.

Existen diversos estudios de los efectos de la exposición pasiva al humo del tabaco en el hogar sobre la salud de adolescentes, señalándose que esta exposición es responsable de una mayor prevalencia de enfermedades respiratorias, de un menor peso al nacer y de dificultades en el aprendizaje en los niños expuestos (Richards et al., 1996).

En una reciente revisión se ha evaluado el papel causal de la exposición al humo de tabaco ambiental sobre los trastornos respiratorios en la niñez, en particular como causa de asma (Carlsen and Lodrup Carlsen, 2005). La conclusión es que el humo de tabaco y la exposición al humo de tabaco ambiental durante el embarazo tienen un efecto sobre la función pulmonar en recién nacidos. La exposición al humo ambiental después del nacimiento también tiene un efecto sobre la función pulmonar. En esta publicación se analizan centenares de publicaciones producidas entre 1997 y 1999 acerca de la relación entre la exposición al humo de tabaco ambiental y la salud respiratoria en niños y se recogen suficientes pruebas de una relación causal entre exposición al humo de tabaco ambiental y síntomas asmáticos por un lado y entre exposición al humo de tabaco ambiental y reducción de función pulmonar de otra parte (Carlsen and Lodrup Carlsen, 2005).

2. Cataratas

Los efectos protectores de la vitamina C, de la vitamina E y del selenio contra el estrés oxidativo asociado a la exposición al humo del tabaco sobre el cristalino del ojo de la rata han sido también estudiados (Li et al., 2003) (Uz et al. 2003) (Dilsiz et al., 1999). Los resultados muestran que las concentraciones de calcio, sodio, hierro y cinc son anormalmente altas, mientras que los niveles de potasio y magnesio disminuyen en los cristalinos de las ratas expuestas al humo del tabaco en relación con los cristalinos de las ratas control. No se observaron diferencias significativas entre las ratas expuestas al humo alimentadas con vitamina C y las ratas control. Los datos sostienen la hipótesis de que el tabaquismo aumenta el riesgo de formación de cataratas (Harding, 1995).

3. Osteoporosis

Se ha demostrado que la ingestión de vitaminas antioxidantes puede modificar el riesgo creciente de fracturas de cadera observado en fumadores (Melhus et al., 1999). En este estudio, la probabilidad para la fractura de la cadera entre fumadores se estimó que era tres veces mayor si la ingesta de vitamina C o E eran bajas. En contraste, los fumadores con un alto consumo de vitamina C o E, tenían solo un riesgo aumentado en un 40% o un 10%, respectivamente, en relación con los no fumadores (Melhus et al., 1999). Los resultados permiten atribuir al hábito de fumar unos efectos nocivos sobre

el esqueleto y sugieren que una ingestión escasa de vitaminas C y E puede aumentar substancialmente el riesgo de la fractura de la cadera en fumadores (Melhus et al., 1999). Los estudios más recientes confirman ampliamente la relación entre el hábito de fumar y la osteoporosis (Kapoor and Jones, 2005) (Templeton, 2005) (Yoshimura and Oka, 2005) (Yoshimura, 2005) (Joseph et al., 2005) (Fujiwara, 2005) (Kanis et al., 2005). Sin embargo, los mecanismos responsables no se conocen bien, teniendo en cuenta la etiología multifactorial de la osteoporosis y que el fumar afecta a múltiples funciones, tales como las de la pituitaria, tiroides, adrenales, testículos y ovarios y, en particular, el metabolismo del calcio y la acción de la insulina (Kapoor and Jones, 2005).

Un metaanálisis de 86 estudios independientes ha llegado a la conclusión de que el fumar incrementa el riesgo de desarrollar una fractura vertebral en un 13% en mujeres y en un 32% en hombres, y que el riesgo de rotura de cadera se incrementa en un 31% en mujeres y en un 40% en hombres (Ward and Klesges, 2001).

4. Cáncer bucal y de esófago

La evidencia de que existe una relación directa entre el tabaquismo y los cánceres de boca y esófago es clara (Warnakulasuriya et al., 2005). El riesgo de la exposición ambiental es particularmente mayor en los ex-fumadores, estando el consumo de vitamina C asociado a un riesgo perceptiblemente reducido (Barone et al., 1992).

5. Ambliopía

El contenido de vitamina B12 del humor acuoso del ojo fue determinado en muestras a partir de 16 pacientes sometidos a extracción de la catarata, para verificar si valores anormalmente bajos de la vitamina B12 en el humor acuoso se podrían encontrar en los pacientes que sufrían de ambliopía del tabaco. En favor de esta hipótesis, las concentraciones de vitamina B12 eran alrededor de un 50% menores en los fumadores que en los no fumadores. Estas observaciones han sido relevantes en la aclaración de la patogénesis de la ambliopía del tabaco (Phillips et al., 1968). Anteriormente ya se indicaba que la ambliopía del tabaco era debido a la toxicidad del cianuro y que, sobre esta base, debía ser tratada con la vitamina B12 (Q&A-British Medical Journal, 1966).

6. Neuritis óptica

El uso de vitamina B6 se ha presentado en el tratamiento de la neuritis óptica originada por el consumo de tabaco y/o alcohol y de la originada por causas hereditarias (enfermedad de Leber). Sin embargo, se ha observado que el tratamiento era eficaz sólo en el primer caso pero no en la enfermedad de Leber. El tratamiento consistió en el suministro de 500 mg de vitamina B6 por varias rutas, dando como resultado un aumento definido de la agudeza visual (Celice et al., 1958).

7. Embarazo

Los componentes dañinos del humo del tabaco afectan la respiración y otras numerosas funciones y procesos en el organismo materno y también en el fetal. Las concentraciones de tiocianato son más bajas en la sangre del cordón umbilical de los niños de madres fumadoras. Los niveles de vitamina

B12 también se reducen. Hay evidencia de que dejar de fumar durante los primeros dos meses del embarazo disminuye los peligros para el feto (British Medical Journal, 1976).

El efecto de la disminución del contenido de glucógeno producido por la nicotina se puede relacionar con la incidencia de los desórdenes del pulmón observados con frecuencia en los casos de muerte perinatal. La preeclampsia es también más severa en las madres que fuman. Las sustancias tóxicas del humo del cigarrillo pueden causar deficiencias alimenticias sutiles en el feto, disminuyendo la disponibilidad de oxígeno materno, el ácido ascórbico, la cisteína, y los niveles de vitamina B12. El benzo(a)pireno y otros agentes carcinógenos del humo del cigarrillo pueden traspasar la barrera placentaria, constituyendo una amenaza para el niño, de desarrollo de cáncer a largo plazo. Un retraso general del crecimiento y una alta incidencia de muerte neonatal repentina están entre los principales peligros para los niños de madres que fuman (Wood, 1973).

Aparte, hay evidencias de que los lactantes pueden incorporar sustancias activas que forman parte del humo del tabaco a partir de la leche de las madres.

8. Olfato

Se ha publicado un estudio (Junker et al., 2001) en el que se determinan los estándares de calidad del aire requeridos para proteger a los no fumadores contra los efectos adversos para la salud causados por el impacto del humo ambiental del tabaco en el sistema sensorial humano. El estudio utilizó un experimento olfativo para determinar los umbrales de la detección del olor y un experimento para investigar la percepción sensorial a concentraciones muy bajas de humo del tabaco. Se detectaron umbrales de efectos de irritación nasal y de los ojos a concentraciones de humo ambiental mucho más bajas que las determinadas anteriormente, sugiriendo la necesidad de establecer medidas urgentes para la protección de los no fumadores (Junker et al., 2001).

Otros estudios han demostrado que los niños expuestos al humo del tabaco tenían dificultades para la identificación de olores en comparación con los no expuestos (Nageris et al., 2001).

Por otro lado, un panel sensorial de siete adultos evaluó el olor de las muestras de leche materna después de haber fumado y tomando las medidas necesarias para evitar la contaminación de la leche con objeto de determinar si podrían detectar una diferencia en el olor en función de la condición de fumadora o de no fumadora (Mennella and Beauchamp, 1998a). Paralelamente se determinó el contenido en nicotina de las muestras de la leche. Los resultados fueron concluyentes. Los miembros del panel pudieron identificar las diferentes muestras recogidas de las mujeres fumadoras a los 30 minutos y la hora después de fumar, como poseedoras de "olores más fuertes" u "olor como a cigarrillos", distinguiéndolas de las muestras control ($p < 0.001$). Estos datos confirman claramente informes anteriores (Perlman et al., 1942) indicativos de que la leche materna puede ser una fuente de la exposición a nicotina y demuestran que los cambios en el olor de la leche son paralelos a las concentraciones de la nicotina.

Estos resultados también contribuyen a aclarar que las experiencias tempranas de contacto con el sabor del tabaco en la leche materna (y quizás incluso en el líquido amniótico) pueden tener influencia en la predisposición de los niños expuestos a encontrar agradables estos sabores más adelante en su vida adulta (Mennella and Beauchamp, 1998a) (Mennella and Beauchamp, 1998b) (Mennella and Beauchamp, 2005) (Forestell and Mennella, 2005). El conocimiento de que la leche de las madres que

fuman es una fuente adicional de exposición para los lactantes es una razón adicional para el establecimiento de recomendaciones y medidas de control (Mennella and Beauchamp, 1998a).

9. Gusto

El humo del cigarrillo afecta al sentido gustativo. Se ha llegado a la conclusión de que el humo del tabaco tiene cierta influencia sobre el gusto amargo. En un estudio en el que se investigó el umbral de detección y de identificación en treinta fumadores, para el ácido cítrico, la quinina, el cloruro de sodio y la sacarosa, la conclusión fue que los fumadores sufren un aumento en el umbral de identificación de la quinina y de la detección e identificación del cloruro de sodio (Raffaelli et al., 1989). Según otros autores (Redington, 1982) los fumadores reaccionan al gusto dulce (glucosa) de forma diferente a como lo hacen los no fumadores.

Para definir los factores que pueden afectar la función gustativa, se efectuó un estudio en una muestra de 42 personas sanas, sin ningún desorden evidente del gusto, evaluando dicho sentido mediante electro-gustometría y químio-gustometría. Se observaron diferencias gustativas tanto entre bebedores y no bebedores como entre fumadores y no fumadores (Lelievre et al., 1989).

10. Distribución alterada del tejido adiposo corporal

El hábito de fumar a menudo se ha asociado con un índice de masa corporal más bajo, pero hay ciertos datos contradictorios en relación al posible efecto beneficioso de esta condición en los fumadores. Por ejemplo, se ha descrito que el efecto del tabaco puede ser causa de una menor deposición de grasa abdominal en personas jóvenes y de mediana edad pero no en edades avanzadas (Visser et al., 1999). El efecto sobre el sistema endocrino (glándulas secretoras de hormonas) causa a menudo una distribución alterada de la grasa corporal; los grandes fumadores presentan depósitos de grasa alrededor de la cintura (abdominal) antes que en las caderas mostrando un cociente perímetro cintura/cadera más alto. El patrón de distribución del tejido adiposo en mujeres fumadoras tiende a asemejarse al masculino (abdominal frente a pélvico) lo que se considera que es consecuencia del efecto antiestrogénico de la nicotina. Además de la asociación de la obesidad abdominal con un mayor riesgo de problemas cardiovasculares y metabólicos, tanto en hombres como en mujeres con este patrón de distribución adiposa, la neutralización de la protección estrogénica durante el periodo premenstrual en la mujer podría aumentar la incidencia de enfermedades cardiovasculares y de ciertos síntomas derivados de la osteoporosis.

En otro estudio, el hábito de fumar se asoció a una menor adiposidad abdominal en varones mayores de 24 años pero no en sujetos más jóvenes (Akbartabartoori et al., 2005).

En un estudio de cohortes realizado en Grecia se ha correlacionando el efecto del tabaquismo, el índice de la masa corporal y el cociente de la medida cintura/cadera. Se constató que los fumadores con una media alta de cigarrillos fumados por día tenían, globalmente, un índice de masa corporal más bajo que los no fumadores (Bamia et al., 2004).

Por otro lado, no puede descartarse que el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas pueda deberse en parte a cambios en la distribución de la grasa corporal (Samaras et al., 1998).

11. Abandono del hábito de fumar

Dada la importancia del tabaquismo como factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y el papel fisiopatológico desempeñado por el estrés oxidativo en estas enfermedades, el abandono del tabaco representa una estrategia preventiva irremplazable (Polidori et al., 2003).

Cabe reseñar un estudio que ha evaluado los efectos del abandono del tabaco sobre las concentraciones plasmáticas de antioxidantes, de tal manera que sus concentraciones fueron más altas una vez abandonado el hábito de fumar. Las diferencias alcanzaron la significación estadística para la vitamina C, el α -tocoferol, el β -tocoferol, la vitamina A, la luteína, la 23 zeaxantina, el licopeno y el β -caroteno. Los niveles de Malonaldehído (MDA) eran más altos mientras se fumaba. Bajo la exposición al 2,2'-azobis (2 amidino propano) (AAPH), la disminución de ascorbato en plasma y la producción de MDA ocurrieron a una velocidad perceptiblemente más rápida antes que después del abandono del tabaco. Puede concluirse que el abandono del tabaquismo va seguido por un aumento marcado de las concentraciones circulantes de antioxidantes y mejora substancialmente la resistencia del plasma frente a la peroxidación (Polidori et al., 2003).

Aunque con el abandono del hábito de fumar se asocian multitud de factores, la preocupación por el control del peso corporal es, probablemente, uno de los más frecuentes, especialmente entre las adolescentes. Son numerosas las investigaciones que indican que bastantes adolescentes se inician en el hábito de fumar para disminuir su peso corporal, usando el tabaco como supresor del apetito.

Una cita clásica es que aproximadamente el 20% de los que dejan de fumar no gana peso (Surgeon General of the USA 1990). Sin embargo hay bastante variabilidad en los resultados y, por ejemplo, un estudio español reciente muestra que entre fumadores incorporados a un programa de abandono del hábito del tabaco en un centro de salud urbano, el 50% no aumentó su peso al año de abandonar el tabaco (Torrecilla Garcia M et al, 2000).

La variabilidad de los resultados puede explicarse por las características de los exfumadores.

Se sabe, que la proporción de los que no aumentan su peso es mayor (y la magnitud del aumento de peso es menor) en los fumadores que dejan el tabaco y son de mayor edad, mayor nivel socioeconómico y consumían menor número de cigarrillos (Filozof C. et AL, 2004).

De los ex-fumadores que incrementan su peso corporal en la fase de deshabitación tabáquica el 90% sufren un incremento medio de peso de 3 a 5 kg. (Entre un 4,3 y un 7,1 por ciento para una persona de 70 kg.). Como causas que puedan explicarlo se ha propuesto una disminución en el catabolismo de las grasas, ya que la nicotina activa dicho catabolismo.

Otra de las posibles causas esgrimidas es el aumento del apetito, ya que faltaría el efecto anorexígeno de la nicotina sobre el sistema nervioso central, con un déficit de serotonina, que conduciría a un ansia excesiva por los hidratos de carbono. Además, el abandono del tabaco se acompaña de una mejoría progresiva del gusto y el olfato, lo que hace que se incremente el gusto por la comida. Asimismo este incremento de peso se ha intentado explicar en base a que la falta del cigarrillo se intenta compensar con una mayor actividad oral (Barrueco et al., 1995).

El abandono del hábito de fumar en relación con los cambios en gasto energético, actividad física y consumo de energía han sido examinados en una muestra biétnica de hombres y de mujeres (Van der Weg et al., 2001). Las conclusiones del estudio se concretaron en que el peso aumentó un prome-

dio de 1,05 kilogramos en las dos semanas siguientes al abandono del hábito de fumar y el consumo diario de energía aumentó en un 16%. Se observaron aumentos significativos en la ingesta de carbohidratos complejos, grasa, proteína, y sacarosa. No se observó ningún cambio en la actividad física. Los cambios en el balance energético no se diferenciaron por género o pertenencia étnica. En consecuencia, cabe pensar que los esfuerzos para evitar aumento del peso tras el abandono del tabaco deberían centrarse en el control de la ingestión alimentaria y no se nos pueden escapar las dificultades en la aplicación práctica de este supuesto.

Recientemente se ha confirmado un aumento de peso corporal en los ex-fumadores pero no en todas las edades; al considerar mujeres entre los 16 y 24 años se observó que, una vez eliminadas las variables que podrían introducir sesgo (estado socioeconómico, práctica de ejercicio o ingesta de alcohol), las mujeres fumadoras eran más propensas que las no fumadoras a desarrollar adiposidad abdominal (Akbartabartoori et al., 2005).

Sea como fuere, la realidad es que desconocemos los mecanismos responsables de este aumento de peso que se produce en una gran parte de las personas que abandonan el hábito de fumar, un problema importante cuyo control es muy recomendable, y que constituye una adversidad más del hábito de fumar que se produce con efectos retardados, un problema que acrecienta el interés de la prevención frente al tabaquismo desde las más tempranas edades.

En 2005, un artículo de Gruber et al (2005) concluía que no se puede culpar del aumento de la obesidad al abandono del tabaco. Asimismo González López Valcárcel (2005) sugiere que el efecto que en su caso podría ejercer la interrupción del consumo de tabaco sobre el peso corporal es individual: quien deja de fumar es posible que, al menos a corto plazo, gane peso, pero a largo plazo la preocupación por la salud que le ha impulsado a abandonar el tabaco posiblemente mueva al ex-fumador a adquirir hábitos alimenticios más saludables y a hacer ejercicio perdiendo peso.

En relación con el peso corporal, a modo de conclusión, puede destacarse que:

Una parte de las personas que dejan de fumar experimentan aumento de peso en la fase de deshabitación. No se ha probado que este fenómeno se produzca sistemáticamente en todas las personas ni poblaciones y no hay unanimidad científica en cuanto a sus causas ni en cuanto a su duración.

Se han proporcionado diversas explicaciones a este fenómeno, en general implicando una mayor ingesta de alimentos. En todo caso, hay que distinguir entre el nivel del comportamiento individual y el nivel agregado (epidemiológico).

Se ha indicado que, a medio y largo plazo la preocupación por la salud que ha impulsado a abandonar el tabaquismo posiblemente mueva también al ex-fumador a adquirir hábitos alimentarios más saludables y a hacer ejercicio, con lo que la deshabitación al tabaco no implicaría siempre ganancias definitivas de peso. En todo caso, el aumento de peso se puede combatir con una dieta adecuada y ejercicio. El exfumador ya ha realizado un gran esfuerzo para dejar de fumar y está preparado para hacer un esfuerzo adicional, que cabe pensar que es mucho menor, para luchar contra la ganancia de peso.

En todo caso los beneficios derivados en términos de salud al dejar de fumar son muy superiores a los perjuicios del posible incremento de peso.

Referencias

- Akbarbartoori M, Lean ME and Hankey CR. Relationships between cigarette smoking, body size and body shape. *Int J Obes (Lond)* 29: 236-243, 2005.
- ATBC. ATBC Study group (The Alpha-Tocopherol, β carotene Cancer Prevention Study Group). The effects of vitamin E and β carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330: 330: 1029-1356., 1994.
- Ayaori M, Hisada T, Suzukawa M, Yoshida H, Nishiwaki M, Ito T, Nakajima K, Higashi K, Yonemura A, Ohsuzu F, Ishikawa T and Nakamura H. Plasma levels and redox status of ascorbic acid and levels of lipid peroxidation products in active and passive smokers. *Environ Health Perspect* 108: 105-108, 2000.
- Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D and Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 1091-1096, 2004.
- Barone J, Taioli E, Hebert JR and Wynder EL. Vitamin supplement use and risk for oral and esophageal cancer. *Nutr Cancer* 18: 31-41, 1992.
- Barrueco M, Vicente M, Lopez I, Gonsalves T, Terrero D, Garcia J and Asensio D. [Smoking of school children in rural Castilla-Leon environment. Attitudes of the school population]. *Arch Bronconeumol* 31: 23-27, 1995.
- Bashar SK and Mitra AK. Effect of smoking on vitamin A, vitamin E, and other trace elements in patients with cardiovascular disease in Bangladesh: a cross-sectional study. *Nutr J* 3: 18, 2004.
- Beckett GJ and Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 184: 455-465, 2005.
- Beltrán B, Carbajal A, Cuadrado C., Varela-Moreiras, G., Ruiz-Roso, B., Martín ML, Suarez J. y Moreiras, O. Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Estudio SENECA's FINALE en España.2. Estilo de vida. Estado de salud y nutricional. Funcionalidad física y mental. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 36: 82-93, 2001.
- Bender DA. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols. *Nutritional biochemistry of the vitamins*. Cambridge: University Press, cap 4: 87-105, 1992.
- Bendich A and Langseth L. The health effects of vitamin C supplementation: a review. *J Am Coll Nutr* 14: 124-136, 1995.
- Bieri JG, Corash L and Hubbard VS. Medical uses of vitamin E. *N Engl J Med* 308: 1063-1071, 1983.
- Block G. The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutr Rev* 50: 207-213, 1992.
- Block G. Vitamin C and reduced mortality. *Epidemiology* 3: 189-191, 1992 *Comité Científico* 26 15. Block G., Patterson BH, Subar A. Fruit vegetable and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and cancer* Vol. 18, nº 1:1-29, 1992 16. Bonet ML, Ribot J, Felipe E and Palou A. Vitamin A and the regulation of fat reserves. *Cell Mol Life Sci* 60: 1311-1321, 2003.
- Bouhours-Nouet N, May-Panloup P, Coutant R, de Casson FB, Descamps P, Douay O, Reynier P, Ritz P, Malthiery Y and Simard G. Maternal smoking is associated with mitochondrial DNA depletion and respiratory chain complex III deficiency in placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E171-177, 2005.
- British Medical Journal* 2(6034): 492. 1976. Cigarette Smoking in Pregnancy.
- Bruno RS and Traber MG. Cigarette smoke alters human vitamin E requirements. *J Nutr* 135: 671-674, 2005.
- Carlsen KH and Lodrup Carlsen KC. Parental smoking and childhood asthma: clinical implications. *Treat Respir Med* 4: 337-346, 2005.
- Chandra R. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66:460S-463S.
- Celice, J.;Morax, P.;et al. Un Nouveau Traitement des Nevrites Optiques Alcoolo-Tabagiques: La Vitamino-Therapie B6 A Hautes Doses. *Therapie*. 13: 408-411, 1958.
- Chatelain E, Boscoboinik DO, Bartoli GM, Kagan VE, Gey FK, Packer L and Azzi A. Inhibition of smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity by tocopherols and tocotrienols. *Biochim Biophys Acta* 1176: 83-89, 1993.
- Chou SY, Grossman M, Saffer H. An economic analysis of adult obesity: results from the behavioral risk factor surveillance system. *J Health Econ*. 23: 565-587, 2004.

- Cigremis Y, Turkoz Y, Akgoz M and Sozmen M. The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the level of reduced glutathione and malondialdehyde in rat kidney. *Urol Res* 32: 213-218, 2004.
- Combs GF, Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J Nutr* 135: 343-347, 2005.
- Dagnelie PC, van Staveren WA, Roos AH, Tuinstra LG and Burema J. Nutrients and contaminants in human milk from mothers on macrobiotic and omnivorous diets. *Eur J Clin Nutr* 46: 355-366, 1992.
- Dallongeville J, Marécaux N, Fruchart JC, Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 128:1450-7, 1998.
- Dautzenberg MD. [Smoking-related biological alterations in women: a way to start talking about smoking. The internist's point a view: the clinical biologist's point of view]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34 Spec No 1: 3S279-291, 2005.
- De Abajo FJ and Madurga M. [Vitamin C: its current therapeutic applications]. *Med Clin (Barc)* 101: 653-656, 1993. Comité Científico 27 31. de Meer K, Finglas PM, Molloy A, Pietrzik K, Powers, HJ, Jägerstad M, van Vliet T, Havenaar R, Van Der Straeten D, Verhoef P, Varela-Moreiras G, Buttriss J & Wright AJA.. Research goals for folate and related B vitamins in Europe. *Eur J Clin Nutr* 60:287-94, 2006.
- De Oliveira AM, de Carvalho Rondo PH and de Moraes Barros SB. Concentrations of Ascorbic Acid in the Plasma of Pregnant Smokers and Nonsmokers and their Newborns. Department of Nutrition, School of Public Health, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil., 2004.
- Dilsiz N, Olcucu A, Cay M, Naziroglu M and Cobanoglu D. Protective effects of selenium, vitamin C and vitamin E against oxidative stress of cigarette smoke in rats. *Cell Biochem Funct* 17: 1-7, 1999.
- Diplock AT. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am J Clin Nutr* 53: 189S-193S, 1991.
- Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández Cruz F. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5: 95-103.
- Forestell CA and Mennella JA. Children's hedonic judgments of cigarette smoke odor: effects of parental smoking and maternal mood. *Psychol Addict Behav* 19: 423-432, 2005.
- Foronjy RF, Mirochnitchenko O, Propokenko O, Lemaitre V, Jia Y, Inouye M, Okada Y and D'Armiento JM. Superoxide Dismutase Expression Attenuates Cigarette Smoke or Elastase Generated Emphysema in Mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005.
- Fujiwara S. [Epidemiology of osteoporosis]. *Clin Calcium* 15: 577-582, 2005.
- Galan I, Rodríguez-Artalejo F, Tobias A, Díez-Gañán L, Gandarillas A, Zorrilla B. Clustering of behavior-related risk factors and its association with subjective health. *Gac Sanit* 19: 370-8, 2005.
- Galán I, Rodríguez-Artalejo F, Díez-Gañán L, Tobias A, Zorrilla B, Gandarillas A. Clustering of behavioural risk factors and compliance with clinical preventive practices in Spain. *Prev Med*, 2006.
- Gruber J, Frakes M. Does falling smoking lead to rising obesity? NBER 2005 Working Paper 11483.
- Gundacker C, Pietschnig B, Wittmann KJ, Lischka A, Salzer H, Hohenauer L and Schuster E. Lead and mercury in breast milk. *Pediatrics* 110: 873-878, 2002.
- Guzikowski W and Lembrych S. [Effect of smoking by pregnant women on the blood serum level of vitamin C]. *Ginekol Pol* 59: 269-273, 1988.
- Hampf JS and Betts NM. Cigarette use during adolescence: effects on nutritional status. *Nutr Rev* 57: 215-221, 1999.
- Handelman GJ, Packer L and Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr* 63: 559-565, 1996. Comité Científico 28 46. Harada T, Kitazawa T, Maita K and Shirasu Y. Effects of vitamin C on tumor induction by diethylnitrosamine in the respiratory tract of hamsters exposed to cigarette smoke. *Cancer Lett* 26: 163-169, 1985.
- Harding JJ. Cigarettes and cataract: cadmium or a lack of vitamin C? *Br J Ophthalmol* 79: 199-200, 1995.
- Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr* 61: 625S-630S, 1995.
- Heber D. The role of nutrition in cancer prevention and control. *Oncology (Williston Park)* 6: 9-14, 1992.

- Hemila H and Herman ZS. Vitamin C and the common cold: a retrospective analysis of Chalmers' review. *J Am Coll Nutr* 14: 116-123, 1995.
- Hoefel OS. Smoking: an important factor in vitamin C deficiency. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 24: 121-124, 1983.
- Hoffmann D and Hoffmann I. Nicotine addiction in Britain. A report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. 27-66., 2000.
- Hoffmann D and Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 50: 307-364, 1997.
- Hoffmann D, Djordjevic MV and Brunneemann KD. Changes in cigarette design and composition over time and how they influence the yields of smoke constituents. En: US Department of Health and Human Services (USDHHS), Public Health Service, and National Cancer Institute (NCI). The FTC cigarette test method for determining tar, nicotine, and carbon monoxide yields of US cigarettes, (7). Bethesda, MD, National Institutes of Health., 1996.
- Hornig DH and Glatthaar BE. Vitamin C and smoking: increased requirement of smokers. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 27: 139-155, 1985.
- Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 222: 222-235, 1999.
- Hultdin J, Van Guelpen B, Bergh A, Hallmans G and Stattin P. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: a prospective study. *Int J Cancer* 113: 819-824, 2005.
- Husgafvel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res* 567: 427-445, 2004.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. National Academy Press, Washington D.C., 2000.
- Jaros M, Dzieniszewski J, Dabrowska-Ufniarz E, Wartanowicz M and Ziemiński S. Tobacco smoking and vitamin C concentration in gastric juice in healthy subjects and patients with *Helicobacter pylori* infection.. Department of Metabolic Diseases and Gastroenterology, National Food and Nutrition Institute, Warsaw, Poland, 2001. *Comité Cientifico* 29 61.
- Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G and Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med* 26: 181-201, 2005.
- Junker MH, Danuser B, Monn C and Koller T. Acute sensory responses of nonsmokers at very low environmental tobacco smoke concentrations in controlled laboratory settings. *Environ Health Perspect* 109: 1045-1052, 2001.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B and Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16: 581-589, 2005.
- Kapoor D and Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 152: 491-499, 2005.
- Kawano M. Effective approaches of anti-smoking education. Tobacco and health: the global war. Proceedings of the seventh world conference on tobacco and health, 1st-5th April 1990, Perth, Western Australia.
- Keijer J, Bunschoten A, Palou A and Franssen-van Hal NL. --carotene and the application of transcriptomics in risk-benefit evaluation of natural dietary components. *Biochim Biophys Acta* 1740: 139-146, 2005.
- Kuhlenkamp J, Ronk M, Yusin M, Stolz A and Kaplowitz N. Identification and purification of a human liver cytosolic tocopherol binding protein. *Protein Expr Purif* 4: 382-389, 1993.
- Kurz H, Frischer T, Huber WD and Gotz M. [Adverse health effects in children caused by passive smoking]. *Wien Med Wochenschr* 144: 531-534, 1994.
- Kvaavik, E.; Meyer, H.E; Tverdal, A., Food habits, Physical Activity and Body Mass Index in Relation to Smoking Status in 40-42 Year old Norwegian Women and Men., 2004, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway, 38:1-5.
- Lelievre G, Le Floch JP, Perlemuter L and Peynegre R. [Taste in healthy subjects. Influence of alcohol and tobacco consumption]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 106: 541-546, 1989.
- Li T, Molteni A, Latkovich P, Castellani W and Baybutt RC. Vitamin A depletion induced by cigarette smoke is associated with the development of emphysema in rats. *J Nutr* 133: 2629-2634, 2003.
- Linnell JC, Smith ADM, Smith CL, Wilson J and Matthews DM. Effects of Smoking on Metabolism and Excretion of Vitamin B12. *British Medical Journal* 2: 215-216, 1968.

- Lodge JK. Vitamin E bioavailability in humans. *J Plant Physiol* 162: 790-796, 2005.
- Lopes PA, Santos MC, Vicente L, Rodrigues MO, Pavao ML, Neve J and Viegas-Crespo AM. Trace element status (Se, Cu, Zn) in healthy Portuguese subjects of Lisbon population: a reference study. *Biol Trace Elem Res* 101: 1-17, 2004.
- Lykkesfeldt J, Christen S, Wallock LM, Change HH, Jacob RA, Ames BN. Ascorbate is depleted by smoking and repleted by moderate supplementation: a Comité Científico 30 study in male smokers and nonsmokers with matched dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 71: 530-536, 2000.
- Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A and Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 14: 129-135, 1999.
- Mennella JA and Beauchamp GK. Early flavor experiences: research update. *Nutr Rev* 56: 205-211, 1998b.
- Mennella JA and Beauchamp GK. Smoking and the flavor of breast milk. *N Engl J Med* 339: 1559-1560, 1998a.
- Mennella JA and Beauchamp GK. Understanding the origin of flavor preferences. *Chem Senses* 30 Suppl 1: i242-i243, 2005.
- Milnerowicz H, Zalewski J, Geneja R, Milnerowicz-Nabzdyk E and Woyton J. [Levels of Cd, Pb in blood and Zn, Cu, Cd, Pb in amniotic fluid of tobacco smoking women during pregnancy complicated oligohydramnios or premature rupture of membranes]. *Ginekol Pol* 71: 311-316, 2000.
- Nageris B, Braverman I, Hadar T, Hansen MC and Frenkiel S. Effects of passive smoking on odour identification in children. *J Otolaryngol* 30: 263-265, 2001.
- Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, Barnhart S, Balmes J, Cherniack M, Cullen M, Glass A, Keogh J, Liu D, Meyskens F, Jr., Perloff M, Valanis B and Williams J, Jr. Chemoprevention of lung cancer: the β -Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers. *IARC Sci Publ*: 67-85, 1996a.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S and Hammar S. Effects of a combination of β -carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334: 1150-1155, 1996b.
- Ortega R.. Nutrición del fumador. En: AM Requejo, RM Ortega (eds.). *Nutriguía*. Editorial Complutense, Madrid. pp. 322-331, 2000.
- Ortega RM, Lopez-Sobaler AM, Quintas ME, Martinez RM and Andres P. The influence of smoking on vitamin C status during the third trimester of pregnancy and on vitamin C levels in maternal milk. *J Am Coll Nutr* 17: 379-384, 1998.
- Ortega RM, Martinez RM, López-Sobaler AM, Andres P, Quintas ME. Consumption of food, energy and nutrients in pregnant women: Differences with respect to smoking habits. *Nutrition Research* 18: 1691-1701, 1998.
- Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, Navia B, Mena MC, Basabe B and Andres P. Smoking and passive smoking as conditioners of folate status in young women. *J Am Coll Nutr* 23: 365-371, 2004.
- Palaniappan U, Jacobs Starkey L, O'Loughlin J, Gray-Donald K. Fruit and vegetable consumption is lower and saturated fat intake is higher among Canadians reporting smoking. *J Nutr* 131-1952-8, 2001.
- Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Boninsegna A, Torsello A, Maggiano N, Comité Científico 31 Ranelletti FO, Wolf FI, Calviello G and Cittadini A. β -Carotene exacerbates DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis in cultured cells exposed to tobacco smoke condensate. *Carcinogenesis* 25: 1315-1325, 2004.
- Paolini M, Cantelli-Forti G, Perocco P, Pedulli GF, Abdel-Rahman SZ and Legator MS. Co-carcinogenic effect of β -carotene. *Nature* 398: 760-761, 1999.
- Perlman HH, Dannenberg AM, Sokoloff N. The excretion of nicotine in breast milk and urine from cigarette smoking. *JAMA*;120:1003-1009, 1942.
- Perocco P, Paolini M, Mazzullo M, Biagi GL and Cantelli-Forti G. β -carotene as enhancer of cell transforming activity of powerful carcinogens and cigarette-smoke condensate on BALB/c 3T3 cells in vitro. *Mutat. Res.* 440: 83-90, 1999.

- Phillips CI, Ainley RG, Van Peborgh P, Watson-Williams EJ and Bottomley AC. Vitamin B(12) Content of Aqueous Humor. *Nature* 217(5123): 67-68, 1968.
- Polidori MC, Mecocci P, Stahl W and Sies H. Cigarette smoking cessation increases plasma levels of several antioxidant micronutrients and improves resistance towards oxidative challenge. *Br J Nutr* 90: 147-150, 2003.
- Poschl G, Stickel F, Wang XD and Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc* 63: 65-71, 2004.
- Preston AM, Rodriguez C, Rivera CE and Sahai H. Influence of environmental tobacco smoke on vitamin C status in children. *Am J Clin Nutr* 77: 167-172, 2003.
- Preston AM. Cigarette smoking-nutritional implications. *Prog Food Nutr Sci* 15: 183-217, 1991.
- Questions and Answers- Hydroxocobalamin or Cyanocobalamin?. *British Medical Journal*. 1966. II(5517): 814-99.
- Raffaelli R, Baldinetti A, Somma F, Rumi G and Tiberi F. [Variations in the taste function of smokers]. *Minerva Stomatol* 38: 1253-1256, 1989.
- Redington, K.M., *Taste Differences Between Smokers and Nonsmokers.*, New York, NY: Columbia University. University Microfilms International 82-22474, 102 pp, 1982.
- Raitakari, O.T.; Adams, M.R.; McCredie, R.J.; Griffiths, K.A.; Stocker, R.; Celermajer, D.S. 2000. *Journal of the American College of Cardiology*. 35: 1616- 1621 102. Riboli E, Kaaks R and Esteve J. Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control* 7: 147-156, 1996.
- Richards GA, Terblanche AP, Theron AJ, Opperman L, Crowther G, Myer MS, Steenkamp KJ, Smith FC, Dowdeswell R, van der Merwe CA, Stevens K and Anderson R. Health effects of passive smoking in adolescent children. *S Afr Med J* 86: 143-147, 1996.
- Ryan-Harshman M and Aldoori W. The relevance of selenium to immunity, cancer, Comité Cientifico 32 and infectious/inflammatory diseases. *Can J Diet Pract Res* 66: 98-102, 2005.
- Rock CL. Carotenoids: biology and treatment. *Pharmacol Ther* 75: 185-97, 1997 (reviews)
- Samaras K, Kelly PJ, Spector TD, Chiano MN and Campbell LV. Tobacco smoking and oestrogen replacement are associated with lower total and central fat in monozygotic twins. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 149-156, 1998.
- Sato Y, Arai H, Miyata A, Tokita S, Yamamoto K, Tanabe T and Inoue K. Primary structure of alpha-tocopherol transfer protein from rat liver. Homology with cellular retinaldehyde-binding protein. *J Biol Chem* 268: 17705-17710, 1993.
- SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of use of β -carotene from all dietary sources. (Opinion adopted by the SCF on 7 September 2000). SCF/CS/ADD/COL/159 Final, 2000.
- Schectman G, Byrd JC and Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *American Journal of Public Health*, Vol 79, Issue 2 158-162, 1989.
- Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 49: 7-30, 2005.
- Scrimshaw N. Evidence for Vitamin deficiencies in environmentally-sensitive patients. *Ross*: 60-66, 1990a.
- Scrimshaw NS. Nutrition: prospects for the 1990s. *Annu Rev Public Health* 11: 53-68, 1990b.
- Stepanov I and Hecht SS. Tobacco-specific nitrosamines and their pyridine-N-glucuronides in the urine of smokers and smokeless tobacco users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 885-891, 2005.
- Stepanov I, Hecht SS, Mirvish SS and Gonta M. Comparative analysis of tobacco-specific nitrosamines and total N-nitroso compounds in moldovan cigarette tobacco. *J Agric Food Chem* 53: 8082-8086, 2005.
- Templeton K. Secondary osteoporosis. *J Am Acad Orthop Surg* 13: 475-486, 2005.
- Surgeon General of the USA. The health benefits of smoking cessation. A Report of the Surgeon General. Rockville, MS: US Department of Health and Human Services. DHHHS Publ. No 90-8416, 1990: 469-516.
- Thiele R, Wagner D, Gassel M, Winnefeld K, Pleissner J and Pfeifer R. [Selenium substitution in acute myocardial infarct]. *Med Klin (Munich)* 92 Suppl 3: 26-28, 1997.
- Traber MG and Kayden HJ. Tocopherol distribution and intracellular localization in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 46: 488-495, 1987.

- Traber MG, van der Vliet A, Reznick AZ and Cross CE. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micro-nutrient supplementation? *Clin Chest Med* 21: 173-187, x, 2000.
- Treble DL. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in non smokers regularly exposed to environmental tobacco smoked. *Am J Clin Nutrition* 58: 886-890, 1993. Comité Científico 33 121. Torrecilla García M, Martín temprano M, Moreno de Vega B, Plaza Martín D, Hernández Mezquita MA, Barrueco Ferrero M. Deshabitación tabáquica e incremento ponderal. *Prev Tab* 2000; 2: 89-94.
- Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dual association of β -Carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of french women. Mathilde Touvier, Emmanuelle Kesse, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault.
- Uz E, Sahin S, Hepsen IF, Var A, Sogut S and Akyol O. The relationship between serum trace element changes and visual function in heavy smokers. *Acta Ophthalmol Scand* 81: 161-164, 2003.
- Varela-Moreiras G. Vitaminas, homocisteína y edad avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 37 (S3): 12-16, 2002.
- Varela-Moreiras G, Alonso-Apperte E, Escudero JM. Homocysteine and vitamins in european elderly: the SENECA Study. *J Inher Metab Dis* 26 Suppl 1, 104, 2003.
- Valkonen MM and Kuusi T. Vitamin C prevents the acute atherogenic effects of passive smoking. *Free Radic Biol Med* 28: 428-436, 2000.
- Vander Weg, M.W.;Klesges, R.C.;Eck Clemens, L.H.;Meyers, A.W.;Pascale, R.W., Relationships Between Ethnicity, Gender, and Short-term Changes in Energy Balance Following Smoking Cessation, *International Journal of Behavioral Medicine*, 8: 163-177, 2001.
- Visser M, Launer LJ, Deurenberg P and Deeg DJ. Past and current smoking in relation to body fat distribution in older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54: M293-298, 1999.
- Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI and Russell M. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given β -carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 91: 60-66, 1999.
- Ward KD and Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 68: 259-270, 2001.
- Warnakulasuriya S, Sutherland G and Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* 41: 244-260, 2005.
- Wolf G. Structure and possible function of an alpha-tocopherol-binding protein. *Nutr Rev* 52: 97-98, 1994.
- Wood, A. J. Smoking and Pregnancy. 1973, *Nursing Mirror*, 137: 26-28 134. Woutersen RA, Wolterbeek AP, Appel MJ, van den Berg H, Goldbohm RA, Feron VJ. Safety evaluation of synthetic β -carotene. *Crit Rev Toxicol*. Nov; 29(6):515-42, 1999.
- Yolton K, Dietrich K, Auinger P, Lanphear BP and Hornung R. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and Comité Científico 34 adolescents. *Environ Health Perspect* 113: 98-103, 2005.
- Yoshimura N and Oka H. [Risk factors for osteoporosis in Japan]. *Clin Calcium* 15:1457-1462, 2005.
137. Yoshimura N. [Intervention in lifestyle factors for the prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures]. *Clin Calcium* 15: 1399-1408, 2005.
- Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT and Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta* 26 Suppl A: S81-86, 2005.

Dictamen del Comité Científico de la AESA sobre una cuestión presentada por la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha relativa a la evaluación del riesgo en relación con el empleo del cloruro de litio como marcador en vinos con destino a la destilación

Núm. Referencia: AESA-2006-007

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria el 20 de septiembre de 2006

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M^a Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano.

Secretario

Jesús Campos Amado

Grupo de Trabajo

Francesc Centrich Escarpenter,
Pilar Delgado Cobos (AESAs)

Resumen

Se ha realizado una evaluación de los posibles riesgos que, para la salud humana, tendría el empleo de cloruro de litio como marcador en vinos destinados a la destilación dado que el Reglamento (CE) n^o 1493/1999 establece la posibilidad del uso de indicadores o marcadores para los vinos cuyo destino sea la destilación y teniendo en cuenta que existen distintos derivados de litio con importantes usos medicinales.

Con los datos disponibles y tras su evaluación, el Comité Científico de la AESA en su Plenario del 20 de septiembre de 2006 aprobó las siguientes conclusiones:

El empleo de cloruro de litio para el marcado de vinos que tengan como destino la destilación es una práctica que no supone riesgo para la salud siempre que no se haga un uso fraudulento del vino que lo contiene.

La acción teratogénica del litio durante el primer trimestre de embarazo ha sido bien establecida.

Existe un margen estrecho entre las dosis tóxicas y terapéuticas, por lo que el consumo de vino fraudulento puede originar reacciones tóxicas en las personas sometidas a tratamiento con sales de litio.

Como norma general, las sustancias que se utilizan en medicina humana (como es el caso de las sales de litio) no deben utilizarse para desnaturalizar y marcar los productos alimenticios que se retiran de los canales de comercialización de alimentos.

Palabras clave

Cloruro de litio, vino, indicador, marcador

Opinion of the Scientific Committee of the Spanish Food Safety Agency on a request presented by the Autonomous Community of Castilla-La Mancha about the risk assessment of the use of Lithium Chloride as a marker for wine designated for distillation

Abstract

An evaluation has been made in order to identify possible risks that could be posed to human health regarding the use of lithium chloride as a marker for wine designated for distillation, in relation to Council Regulation (CE) 1493/1999, which establishes the possibility of using markers in wines assigned to distillation, and taking into account that there are different derivatives of lithium with important uses in medicine.

With the available data, and after being evaluated by the Scientific Committee of the Spanish Food Safety Agency in plenary session of 20 September 2006, the following conclusions were approved:

The use of lithium chloride for the marking of wines that are designated for distillation is a practice that does not involve any risk to health, provided the marked wine is not consumed.

Teratogenic action of lithium during the first quarter of pregnancy has been well established.

There is a narrow margin between toxic and therapeutic doses of lithium chloride, and this is the reason why consumption of marked wine can cause toxic reactions in people who are treated by lithium salts.

Generally, substances that are used in human medicine (like lithium salts) should not be used to denature and to mark nutritional products that are removed from the human consumption market.

Key words

Lithium chloride , wine, indicator, marker

Antecedentes

El Reglamento (CE) no 1493/1999 por el que se establece la organización común del mercado vitivinícola establece que las destilaciones de los vinos desempeñan un papel esencial en el equilibrio del mercado del vino de mesa.

El Reglamento (CE) 1623/2000 que establece disposiciones de aplicación del Reglamento (CE) nº 1493/1999 por el que se establece la organización común del mercado vitivinícola establece la posibilidad del uso de marcadores para los vinos cuyo destino sea la destilación.

La Dirección General de Mercados Alimentarios de la Consejería de Agricultura de Castilla-La Mancha ha solicitado la evaluación de riesgos en relación con uso del cloruro de litio en el marca-do de los vinos que tengan como destino la destilación.

Cuestiones y términos en que se cuestiona

La cuestión que se plantea es analizar, a la luz de los conocimientos actuales, si se puede emplear, y en que cantidades, el cloruro de litio como marcador en los vinos con destino a la destilación.

Evaluación del riesgo

1. Identificación del factor peligro

Los derivados de litio tienen importantes usos medicinales. El *carbonato de litio* para el tratamiento de artrosis, el *bromuro de litio* como sedante; y el *citrateo de litio* y el *carbonato de litio*, como antídotos de las psicosis maniaco-depresivas en fase aguda.

El litio se absorbe bien por todas las vías por lo que en su utilización clínica se prefiere la vía oral. El agente activo es en realidad, el ión litio, por lo que se puede utilizar cualquier sal.

Como medicamento tiene numerosas contraindicaciones (Psicolit, ANFA Anuario Farmacológico de Chile, 2005) tales como: insuficiencia renal aguda, daño cerebral severo, enfermedad cardiovascular (enf. del nódulo sinusal), debilitamiento severo, diabetes mellitus, hiper o hipotiroidismo, enfermedades infecciosas severas, psoriasis, debilidad o deshidratación severa o depleción de sodio, embarazo, lactancia, niños menores de 12 años. Asimismo presenta efectos adversos renales, cardiovasculares, neurológicos, dermatológicos gastrointestinales, e influye en el metabolismo mineral.

2. Caracterización del peligro. Toxicidad.

Toxicidad por ingestión

Basado en la información toxicológica en estudios con animales, el cloruro de litio no es tóxico en humanos, si es ingerido por debajo de ciertas dosis. Algunas sales de litio (carbonato de litio o citrateo de litio) se utilizan con fines terapéuticos para tratar condiciones psiquiátricas. La ocurrencia de la toxicidad se relaciona con la concentración en el plasma del ión litio existiendo un margen estrecho entre las dosis tóxicas y terapéuticas, (J. Perez de los Cobos Peris, 2001) las dosis tóxicas podrían superarse si las personas en tratamiento ingieren vino marcado con cloruro de litio. Se han observado efectos agudos observados a dosis de 500 mg/día o más e incluyen problemas como calambres musculares, efectos digestivos sobre el sistema nervioso central (temblor, somnolencia). Efectos tóxicos más severos incluyen lesión del riñón, coma, convulsiones y la muerte. (Marcus, W.L. Lithium, 1994).

Sinérgicos tóxicos

Hay estudios que establecen un efecto sinérgico entre el etanol y el cloruro de litio en el sistema nervioso central. (Messiha F.S., et al., 1983)

Toxicidad reproductiva

La acción teratogénica del litio durante el primer trimestre de embarazo ha sido bien establecida, por lo que es necesario advertir de este tipo de riesgo a las mujeres en edad fértil, (Meter S. Spenser, Herbert H. Schaumburg, 2000, que reciben este tratamiento; es preferible abstenerse de emplear litio durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. (Moore, J.A., 1995)

No se ha podido demostrar la asociación entre la exposición o ingesta maternal de litio y la anomalía de Ebsteins¹, aunque si parece que se incrementa ligeramente el riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas.

Existe también un incremento del riesgo de nacimientos de niños prematuros.

3. Evaluación de la exposición

No ha lugar, mas allá de que el vino pueda tener un uso fraudulento.

4. Caracterización del riesgo

No se dispone de información al respecto de posibles valores residuales de sales de litio en el alcohol obtenido por destilación, si bien por sus características químicas no cabe encontrar ningún valor residual.

El producto al que va destinado el cloruro de litio no es teóricamente objeto de consumo humano no obstante su desvío a consumo humano es posible.

5. Conclusiones

El empleo de cloruro de litio para el marcado de vinos que tengan como destino la destilación es una práctica que no supone riesgo para la salud siempre que no se haga un uso fraudulento del vino que lo contiene.

La acción teratogénica del litio durante el primer trimestre de embarazo ha sido bien establecida.

Existe un margen estrecho entre las dosis tóxicas y terapéuticas, por lo que el consumo de vino fraudulento puede originar reacciones tóxicas en las personas sometidas a tratamiento con sales de litio.

Como norma general las sustancias que se utilizan en medicina humana (como es el caso de las sales de litio) no deben utilizarse para desnaturalizar y marcar los productos alimenticios que se retiran de los canales de comercialización de alimentos.

¹Cardiopatía congénita. Alteración del aparato valvular tricuspídeo.

Referencias

- J. Perez de los Cobos Peris, tratamiento farmacológico de los trastornos y cambios de personalidad concomitantes a una adicción, Doyma, Volumen 03/2001, Número Mong 2p 25-32.
- Marcus, S. 1980. Lithium. *Clin. Toxicol. Rev.* 2:1-2.
- Marcus, W.L. Lithium: a review of its pharmacokinetics, health effects, and toxicology. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*. Vol. 13, no. 2 (1994). p. 73-79.
- Messiha, F.S., et al. Behavioral, metabolic and histological aspects of lithium and ethanol interaction. *Drug and Chemical Toxicology*. Vol. 6, no. 4 (1983). p. 397-408.
- Messiha, F.S. Maternally-mediated developmental lithium toxicity in the mouse. *General Pharmacology*. Vol. 24, no. 1 (1993). p. 9-15.
- Moore, J.A. An assessment of lithium using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reproductive Toxicology*. Vol. 9, no. 2 (1995). p. 175-210
- Peter S.Spenser, Herbert H. Schaumburg (2000), *Experimental and clinical Neurotoxicology*, Second Edition, page 60, 63-66, 71-72; Carboron-Royal Pharma-(Psicolit, Anfa Anuario Farmacológico de Chile (2005), 9º Edición, pág 950).

Opinión del Comité Científico de la AESA sobre el nivel de seguridad de prolaminas en alimentos sin gluten, en relación con la recidiva de pacientes celíacos

Núm. Referencia: AESA-2005-010

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria el 11 de mayo de 2005

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M^a Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano.

Secretario

Jesús Campos Amado

Grupo de Trabajo

Francesc Centrich Escarpenter,
Manuel Martín Esteban

Resumen

Actualmente, el único tratamiento disponible frente a la enfermedad celíaca, es una alimentación exenta de gluten de por vida. Por lo cuál, es importante considerar el nivel de prolaminas de gluten presente en los alimentos considerados sin gluten.

Sin embargo, no existe una definición precisa de lo que se considera una dieta exenta de gluten, dado que no se dispone del suficiente número de ensayos clínicos como para determinar los niveles máximos tolerables de gliadina, o el umbral de ingestión por debajo del cuál no se producen cuadros clínicos. Además, la sensibilidad de los pacientes celíacos es variable.

La opinión del Comité Científico concluye que, actualmente, no hay datos suficientes que permitan establecer un umbral de seguridad en relación con la ingesta de gluten, válido para todos los celíacos.

Palabras clave

Enfermedad celíaca, celíaco, gluten, prolaminas, gliadina, umbral de seguridad

Opinion of the Scientific Committee of the Spanish Food Safety Agency on the safety level of prolamins in gluten free food in relation to the relapse of coeliac illness

Abstract

At the present moment, the only available treatment for coeliac disease is the absence of gluten in the diet. Therefore, it is important to consider the level of gluten prolamins present in foods that are considered gluten free.

Nevertheless, a precise definition of what is considered to be a gluten free diet does not exist, since there are not sufficient figures from clinical trials to determine maximum tolerable levels of gliadin or

a threshold of ingestion under which symptoms do not occur. In addition, individual sensitivity to gluten varies.

The opinion of the Scientific Committee concludes that, at the present time, there is not enough data to allow for the establishment of a safety threshold in relation to gluten consumption which is valid for all coeliacs.

Key words

Coeliac disease, coeliac, gluten, prolamins, gliadin, safety threshold

Opinión del Comité Científico sobre el nivel de prolaminas en alimentos sin gluten que puede considerarse seguro en relación con la recidiva de pacientes celíacos

El Director Ejecutivo de la AESA, a petición de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), solicitó al Comité Científico de la AESA que emitiese una opinión "sobre los niveles de consumo de gluten que podrían considerarse seguros para el celíaco".

El Comité Científico de la AESA (en adelante "el Comité"), en su reunión del día 11 de mayo de 2005, emitió la siguiente opinión.

El Comité entiende que está ampliamente aceptado a nivel científico que la alimentación exenta de gluten, de por vida, es el único tratamiento disponible científicamente probado para los pacientes con enfermedad celíaca. Asimismo, el Comité entiende que también está científicamente establecido que una alimentación exenta de gluten de las personas celíacas es imprescindible para evitar complicaciones a largo plazo.

El Comité considera que existen datos que demuestran que incluso la ingestión habitual de pequeñas cantidades de gluten pueden producir alteraciones de la mucosa intestinal, como se ha comprobado mediante biopsia (Biagi et al., 2004).

En este sentido, hay que resaltar que la Comisión Técnica Científica sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en su Opinión N° EFSA-Q-2003-016 adoptada el 19 de febrero de 2004, reconoce que no hay datos suficientes para establecer una dosis de gluten tolerable para todos los celíacos (EFSA, 2004).

El Comité considera asimismo que no se ha llegado a una definición precisa de lo que es una dieta exenta de gluten. Así, aunque actualmente en el seno de la Comisión del Codex Alimentarius, se considera un alimento "exento de gluten" cuando su contenido en gluten es inferior a 20 mg/kg (Hill et al., 2005), no existen aún suficientes ensayos clínicos para determinar los niveles máximos tolerables de ingestión de gliadina en pacientes celíacos (Codex, 2004). Por ello, el Comité entiende que, como ha ocurrido anteriormente, este valor será reconsiderado a medida que se disponga de métodos analíticos validados con un límite de detección más bajo, y se disponga de ensayos clínicos con suficiente evidencia.

El Comité entiende que existen controversias sobre lo que es una dieta exenta de gluten, debidas por una parte, a la falta de técnicas validadas suficientemente eficaces para detectar gluten en los alimentos, y, por otra parte, a la falta de datos científicos sólidos sobre el umbral de ingesta de gluten, por debajo del cual no se producen cuadros clínicos. Además, dadas las características de los pacientes celíacos, con diferente grado de sensibilidad al gluten, no es posible establecer un umbral de ingestión válido para todos los celíacos.

Conclusión

El Comité considera que, en el momento actual, no hay datos suficientes que permitan establecer un umbral de seguridad, en relación con la ingesta de gluten, válido para todos los celíacos.

Recomendaciones

Por todo ello, el Comité considera que deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

1. En la situación actual y mientras los interrogantes antes indicados se resuelven, la mejor norma dietética para los pacientes celíacos consiste en basar su dieta en alimentos naturales que no contengan gluten (carne, pescados, huevos, frutas, verduras, legumbres, leche) reservando el consumo de productos manufacturados que pudieran ser calificados como "exentos gluten" para casos o situaciones concretas.
2. Para la determinación de gluten en los alimentos han de utilizarse métodos precisos y fiables, con suficiente sensibilidad y especificidad, que han de ser validados.
3. En los productos alimenticios manufacturados debería incluirse, como información nutricional, la cantidad de gluten que contienen dichos alimentos.
4. En los productos alimenticios dispuestos para la venta se han de controlar tanto la presencia de gluten como el cumplimiento de las especificaciones relativas a su etiquetado.

Bibliografía

- Biagi F, Campanella J, Martucci S, Pezzimenti D, Ciclitira PJ, Ellis HJ, Corazza GR. A milligram of gluten a day keeps the mucosal recovery away: a case report. *Nutr Rev* 2004; 62: 360-363.
- Comisión técnica científica sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2004). Opinión N° EFSA-Q-2003-016, adoptada el 9 de febrero de 2004, en relación con una solicitud de la Comisión de la Unión Europea relativa a la evaluación de los alimentos alergénicos a los fines de su etiquetado. *The EFSA Journal*, 32, 1-197. URL: http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/341/opinion_nda_04_en1.pdf.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colleti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
- Comisión del Codex Alimentarius (2004). Proyecto de norma revisada para alimentos "exentos de gluten" (en el trámite 7 del procedimiento). En "Informe de la 25ª reunión del Comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales (Bonn, Alemania, 3-7 de noviembre de 2003)" Alinorm 04/27/26, apéndice III.

