

Noticias y revisión bibliográfica

Notícias e revisão da literatura

News and literature review

Rafael J. García-Villanova

Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España.

¿QUÉ SIGNIFICA “EFECTO ADVERSO PARA LA SALUD”? UNA CRÍTICA A LA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)

En el mes de abril del pasado año 2023 cuatro autores, pertenecientes a otras tantas Facultades de Medicina y Ciencias de la Salud de Estados Unidos, [publicaron en la revista *Environmental Health*](#) una crítica a la *Food & Drug Administration* (FDA) por el —a su entender erróneo— criterio para definir qué considera “efectos adversos para la salud” de una sustancia presente en los alimentos, sea de forma natural o añadida. El concepto es esencial para su posible caracterización como peligro a través de la correspondiente evaluación de riesgo, lo que supondrá sea su rechazo a presencia en el alimento, o bien su tolerancia, fijando entonces una IDA (Ingesta Diaria Admisible) o una IST (Ingesta Semanal Tolerable) y de ahí un límite o contenido máximo en el alimento. **Primero** denuncian estos autores la opacidad con que FDA se ha conducido hasta ahora sobre qué considera “efecto adverso para la salud” a la hora de tomar una decisión, algo que venía siendo también criticado en el ámbito productor e industrial alimentario y por la propia comunidad científica. Pero esta **falta de transparencia** quedó resuelta con motivo de dos recientes decisiones de FDA en cuya motivación expuso por escrito qué entiende por tal término. La primera respondía a una objeción planteada por el *Center for Food Safety* en referencia a una norma dictada sobre un colorante usado como aditivo en hamburguesas vegetarianas para impartir un color que les diera más parecido al de la carne. En la declaración, FDA argumentaba que “para que un efecto observado sea toxicológicamente relevante (“potencialmente adverso”) debe existir una clara relación dosis-respuesta en los ensayos, y que ese efecto adverso aparezca en ambos sexos de las especies animales usadas en el ensayo”, poniendo especial énfasis en esto.

La **segunda declaración** fue sobre la presencia de escombrotóxina (histamina) en pescado, producida por una deficiente conservación en frío. En ella, FDA declinaba considerar obligatoria la retirada de la

mercancía porque la eventual intoxicación cursa con efectos temporales y médicamente reversibles, tales como náuseas, diarrea, cefalea, dolor abdominal, visión borrosa, taquicardia, dificultad respiratoria... Y los autores entienden impropio este argumento, al tiempo que irresponsable el que un cuadro clínico, aunque tratable, sea desconsiderado desde el punto de vista de la salud pública, añadiendo que en determinados individuos puede desembocar en un episodio cardiovascular o de anafilaxia, ambos de riesgo extremo.

A juicio de estos autores, esta forma de evaluación de riesgo es rechazable porque no atiende al principio de protección de la salud, tal y como es entendido. Y porque no tienen una base científica seria, según los autores justifican mediante estos tres argumentos: **1º El requerir una clara dosis-respuesta**, en la que una dosis creciente de una sustancia causa un aumento del efecto observado (es el caso de respuesta monotónica), supone ignorar los muchos casos conocidos de relación no-monotónica en contaminantes ambientales, fármacos, hormonas e incluso vitaminas y otros nutrientes esenciales. Y citan los casos más conocidos de medicamentos. A ello, FDA respondió recientemente que en la literatura científica consultada no se muestra especial preocupación por los efectos adversos asociados a respuesta no-monotónica. **2º Es muy cuestionable requerir que el efecto adverso sea observado en ambos sexos**, porque supone no reconocer que existen diferencias fisiológicas y anatómicas entre ellos, como es el caso de los caracteres sexuales primarios (ovarios y testículos) y secundarios (los de órganos no relacionados con la reproducción). Y tampoco reconocer el diferente curso de muchas enfermedades que afectan de modo distinto a hombre y mujer (cardiovasculares, autoinmunitarias, neurológicas, asma y determinados tipos de cáncer, o meramente la sensación de dolor). O diferencias anatómicas, como la de tamaño en determinadas regiones cerebrales, o de composición de la microbiota intestinal, con su hoy conocida implicación en la susceptibilidad a determinadas enfermedades. Y es bien conocido, además, el diferente metabolismo de hormonas, fármacos y

otras sustancias. **3° Requerir que sean irreversibles los efectos** para considerarlos “adversos” tampoco es un argumento sólido, especialmente para las sustancias con una toxicidad descrita como crónica, sea por ingesta transitoria y por acumulación. Y citan a bisfenol A, ftalatos o perclorato, entre otros muchos, de exposición frecuente por su ubicuidad, que son pronto excretados en orina y para los que están bien descritos sus efectos adversos por exposición a largo plazo. Además, para el caso de la histamina desconsidera la diferente tolerancia interindividual, con rápida y fácil recuperación o, por el contrario, con riesgos de resultado fatal.

El artículo muestra también cómo definen “efecto adverso para la salud” otros organismos, uno nacional como la US EPA y otro supranacional como la OCDE, sin pronunciarse sobre su calidad y precisión, y sin mencionar cómo lo definen otros organismos internacionales. Tras un año de publicación de este artículo, en la misma revista no aparece Nota ni Carta al Editor alguna, ni artículo relacionado. Tampoco reseñación ni cita en otras publicaciones. **Sí está a la vista el proceso de evaluación por pares, sin que en él se manifieste nada cuestionable, salvo una pequeña formalidad en la redacción.** Sin embargo, el pasado 27 de marzo, en el sitio web de FDA, apareció publicada una descripción de nueva factura del proceso, bajo el título *Food Chemical Safety* y con el subtítulo: *The FDA protects consumers from harmful exposure to chemicals in food that would have an adverse impact on human health, through a comprehensive, science-driven, and modernized approach.* De una somera lectura —es muy extenso— se deduce **un cambio radical y una puesta al día del proceso**, admirablemente descrito y con gran claridad y atractivo. El problema de la respuesta no-monotónica en la relación dosis-respuesta de una sustancia química es algo de difícil solución en la evaluación de riesgo. Ya fue citado en esta misma sección, en el número de RSA 2020¹, para determinadas sustancias tenidas por disruptores endocrinos como componentes de plásticos.

“DIETA DEMITARIANA” Y GESTIÓN DEL NITRÓGENO GLOBAL

El término **demitarianismo** es un neologismo en la práctica dietética y el estilo de vida, que nació el año 2009 como una propuesta del ámbito científico medioambiental. Derivado de **demi** (mitad o medio, *dimedius* en latín) y del sufijo **-ismo** (tendencia, actitud o cualidad), hace referencia a una dieta que fuera globalmente aceptada que incluyera la mitad de la carne y productos **cárnicos** que posee la actual dieta occidental. Esa mitad de proteína sería sustituida por otra de origen vegetal o de otro tipo no precisado. La propuesta de esa **dieta demitariana** surge en 2009 de una reunión de trabajo de dos redes de investigación europeas, *Nitrogen in Europe* (NinE) y *Biodiversity in European Grasslands: Impacts of Nitrogen* (BEGIN),

dedicadas a estudiar una **solución al actual exceso de nitrógeno global**. Se considera que, desde principios del siglo XX a la actualidad, las especies inorgánicas de “nitrógeno reactivo” (el distinto al N₂ atmosférico) han superado en más del doble su multimilenaria cantidad en el planeta. El sucesivo aumento se inició tras la revolución que supuso en la alimentación mundial la síntesis química del amoníaco para su uso como fertilizante, mediante el conocido proceso Haber-Bosch. Se estima que en el año 2015 el sistema agroalimentario de la UE usó 20 Millones de Tm de N virgen (es decir, de síntesis) para producir 2,5 Millones de Tm de ese N integrado en alimentos y 1,2 Millones de Tm de N en otros productos de consumo, distintos de alimentos. En la actualidad, la producción vegetal global **se destina en un aproximado 85 %** a la alimentación animal y producción de piensos. La transformación del nitrógeno en proteína animal es mucho menos eficaz y más consumidora de nitrógeno que la de proteína vegetal que directamente fuera consumida por los humanos, puesto que en la mayor parte del primer proceso el nitrógeno queda en el medio natural sin uso. Las consecuencias son ya muy visibles sobre el aire, suelo, agua, clima y biodiversidad. Aquella reunión de trabajo se celebró en Barzac (Francia) y a su final se firmó el documento *“The Barzac Declaration: Environmental Sustainability and the Demitarian Diet”*. Se llamó así pues demitarianismo, precisamente en un intento de asimilar esta dieta a términos próximos como vegetarianismo o flexitarianismo, éste un vegetarianismo que puntualmente no rechaza alimentos de origen animal (incluidos carne y pescado), pero del que se distingue por su mucho menor rigor. Por regiones del mundo, este es el **consumo medio de carne por año**: Norteamérica, 121 kg; Europa, 91 kg; China, 54 kg; África, 14 kg; en India, un tercio de la población aún permanece vegetariana. El promedio global es de 39 kg/año, destacando Norteamérica con más de tres veces este promedio. Sugerir a las poblaciones con mayor consumo un desplazamiento de su hábito dietético al demitariano, fue la solución que se consideró ideal, pero acaso la más difícil y probablemente lenta en países de alta renta, para disminuir la principal contribución de las explotaciones ganaderas a la alteración del ciclo del nitrógeno global. Indirectamente, esa reducción beneficiaría también a la salud humana, en línea con las bases científicas del patrón dietético recomendado actualmente. El proceso aborda diversas acciones, porque a esa solución se han añadido otras, como tecnologías agronómicas para el aumento de la eficacia de uso de los fertilizantes por los cultivos, disminución del desperdicio alimentario, acondicionamiento de la estabulación del ganado, gestión del estiércol, recuperación del nitrógeno en los efluentes de aguas residuales y residuos de transformación alimentaria, etc.

La *United Nations Economic Commission for Europe (UNECE) Convention on Long-range Transboundary Air Pollution*, fue creada en la década de 1960 para el estudio

de los efectos derivados de la contaminación aérea transfronteriza. En sus inicios tuvo como objetivo el estudio y actuación sobre la acidificación de los bosques y lagos de Escandinavia por las emisiones de dióxido de azufre (SO_2) desde Norteamérica, que con el oxígeno y humedad en la atmósfera se transformaban en ácido sulfúrico ("lluvia ácida"). Desde entonces ha reunido y ayudado a constituir gran número de organismos y grupos de investigación sobre la contaminación del aire y su relación con otras fuentes. Así, muchos años después, creó la *Task Force on Reactive Nitrogen* (TFRN), consecuencia de la inquietud surgida sobre el destino de las enormes cantidades de compuestos de nitrógeno usados mayoritariamente como fertilizante. Financiada por los países de mayor renta del mundo (en la actualidad unos 50), Naciones Unidas constituyó la UNECE (*United Nations Economic Commission for Europe*) en su sede de Ginebra, entendiendo que las conclusiones de su estudio y las soluciones obtenidas en países europeos podrían ser extrapoladas al resto de países del mundo. Fruto de ello, y tras la 42 sesión de este comité ejecutivo de UNECE, se adoptó la última revisión del *Gothenburg Protocol to Abate Acidification Eutrophication and Ground-level Ozone*, lo que ha sido publicado el pasado mes diciembre: [2nd European Nitrogen Assessment Special Report on Nitrogen & Food](#) (2023), con el sugerente título "[APPETITE FOR CHANGE. Food system options for nitrogen, environment & health](#)". En un **número especial** de la revista [Global Food Security](#) se encuentran también muchos de las contribuciones seleccionadas de este *European Assessment Special Report*.

¿Y qué es el N reactivo? Las especies de N inorgánicas ambientales, en suelo, agua o aire son: **N_2 (molecular)**, constituye el 78 % de la composición natural del aire, no es considerado reactivo, por lo que no contribuye a la degradación de ninguno de los tres; **NH_3 (amoníaco)**, en realidad amonio $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$; **N_2O (óxido nitroso)**, procede del suelo y al liberarse de él manifiesta un potente efecto invernadero y a la vez destructor de la capa de ozono (O_3) estratosférica, que filtra la radiación UV; **NO (óxido nítrico) y NO_2^- (anión nitrito)**, ambos apenas presentes en el suelo y agua, si el medio no es reductor pronto pasan a nitrato; **los NO_x** (óxidos de nitrógeno II y IV) y el **NO_3^- (anión nitrato)**. La fertilización del suelo se realiza mediante sales de nitrato y/o de amonio/amoníaco (este en forma inorgánica o bien orgánica, que lo libera lentamente). La especie que se incorpora a las raíces de la planta es el NO_3^- , pero es muy soluble en agua y poco adsorbible por el material del suelo, por lo que la parte no retenida a tiempo por la planta fácilmente avanza en el suelo si el flujo de agua es rápido, hasta llegar al acuífero, concentrándose en él. El NH_3 es también soluble en el agua, pero sin embargo suele ser más fácilmente retenido (adsorbido) en el suelo, para ser paulatinamente transformado en NO_2^- y enseguida en NO_3^- , respectivamente por bacterias de los géneros *Nitrosomonas* y *Nitrobacter*, y liberado con lenta

disponibilidad a la planta. Ya en el interior de esta, pasa de nuevo a su forma reducida NH_4^+ (amonificación), y así comienza la síntesis de proteínas.

Tras aplicar al suelo cualquiera de las formas de nitrógeno, un aproximado 10 % se pierde como NO_x y/o como NH_3 pasando al aire para formar, respectivamente, ozono (O_3) troposférico (el más próximo a la superficie terrestre) y, con el agua atmosférica, materia particulada fina ($\text{PM}_{2,5}$) a la forma de aerosoles. Ambos son considerados importantes responsables de la mortalidad global por contribuir a enfermedades cardiovasculares y respiratorias, como el cáncer de pulmón, mortalidad que se ha estimado en una medida mayor que el humo del tabaco y el SIDA. Al alto contenido de nitrato de algunas aguas se atribuye también una asociación con cáncer colorrectal, alteraciones del tiroides y defecto en el tubo neural de recién nacidos. También NO_x y NH_3 contribuyen a la "lluvia ácida" al oxidarse ambos a ácido nítrico (HNO_3) —en el caso del amoníaco tras depositarse en el suelo— con la consiguiente alteración de los ecosistemas acuáticos y terrestres. La Directiva de nitratos (1991) y la llamada Directiva "Marco" del agua (2000), a pesar de los años en que se siguen aplicando, han conseguido reducir el nitrato solo en la mitad de las masas de agua de la UE. Además, el amoníaco acuoso (como NH_4OH), en un proceso inverso al de acidificación, puede alcalinizar el aire, depositándose en las partes expuestas de la vegetación. **Agricultura y ganadería** son, pues, la principal fuente del amoníaco emitido al aire y del nitrato, también emitido al aire o filtrado al agua subterránea, contribuyendo ambos a la acidificación global, a la eutrofización de las aguas superficiales, a los gases de efecto invernadero y a la degradación del suelo —entendida esta como pérdida de materia orgánica. El siguiente es un extracto de los mensajes clave de este segundo largo documento (154 páginas):

- Globalmente, la eficiencia de uso del N aplicado es de **solo el 18 %**, según ya se concluyó en el anterior informe del año 2015. La mayor parte, pues, del **restante 82 % es diseminado y dispersado** en el medio natural contribuyendo a todo lo arriba descrito.
- La combinación de cambio de la dieta humana y de medidas técnicas en la cadena alimentaria puede reducir las pérdidas de N **a la mitad**. Si fuera **completa la exclusión de carne, leche y sus derivados**, las necesidades de N fertilizante se reducirían en un 73 %, alcanzándose una eficacia de utilización del 50 %. El desperdicio de N quedaría en este caso disminuido en un 84 %.
- Con las técnicas de producción propuestas, la eficiencia de uso del N sería del 92 % para las tierras cultivadas, 80 % para los animales granívoros (aves y cerdo), 61 % para los rumiantes y 55 % para los de producción láctea.

- El **desperdicio** a lo largo de la cadena alimentaria, incluidos los restos de comida preparada, provoca una pérdida aproximada del 45 % del N, que se vierte al medio natural. Se pone énfasis en reducirlo, aumentando además su recuperación durante el tratamiento de las aguas residuales.
- La **investigación** agroecológica o en sistemas agronómicos de alta tecnología (como la de cultivos verticales o granjas interiores), o en nuevos alimentos basados en la tecnología de transformación de legumbres, microalgas y hongos, pescado o insectos de fuentes sostenibles serán de gran valor en esta reducción del N ambiental.
- El enorme aumento del precio de los fertilizantes, junto a los de energía y alimentos, sufrido desde 2021 revela la vulnerabilidad de la producción de alimentos. La transición a dietas *plant-based*, cuyos ingredientes requieren menos suelo y fertilizantes minerales, permitirán una menor dependencia energética y mayor resiliencia a crisis globales.
- Promoviendo hábitos *plant-based* se promueven también la salud humana y la del planeta.

DESCIENDE EL NIVEL FREÁTICO A NIVEL MUNDIAL, PERO ¿PODRÍA RECUPERARSE?

El descenso del nivel de agua en los acuíferos no es algo que haya comenzado en el presente siglo XXI. En España, ya comenzó a ser una queja creciente en el medio rural durante la década de 1960, especialmente en zonas semiáridas, donde no pocos sondeos existían desde muchos años antes. Entonces, se atribuía a la creciente extracción. Aún no se hablaba de disminución de las precipitaciones. Y así siguió hasta los últimos años del siglo, en que ya una parte de la población comenzó a creer lo que venía advirtiéndose como “cambio climático” o “calentamiento global”. Ambos factores confluían, pues, como causas: se extraía agua más que nunca, pero además no se reponía de forma natural, en la medida en que millones de años atrás ocurría. El descenso del nivel en un acuífero, aparte del riesgo de agotamiento, obliga a una mayor fuerza de impulsión del agua, puede provocar subsidencia (hundimiento) del terreno y disminución del caudal de las corrientes superficiales, con las que está en equilibrio el acuífero. No es tan fácil que se agoten los acuíferos próximos a la costa, porque antes se inicia lentamente la intrusión marina y, partir de un momento, el uso del agua de riego va quedando restringido a determinados cultivos tolerantes de la salinidad. Mucho antes de ello, ya ha quedado inservible para consumo humano, si era el caso.

Que el descenso del nivel freático global sea tan rápido es lo que ahora resulta nuevo. Las medidas

satelitales así lo indican desde hace años, pero la mejor estimación es la directa mediante los piezómetros o los pozos de monitoreo y su comparación con los registros de décadas atrás. Realizar esto a gran escala, espacial y temporal, es una tarea tan ardua como se quiera ir en espacio y tiempo, sobre todo cuando la selección abarca datos de países de los que no se conoce con certeza la metodología de medida y los criterios de registro. Y es el caso del estudio que publica el pasado mes de enero [la revista Nature \(2024\)](#), realizado por científicos de la Universidad de California en Santa Bárbara. Mediante la autorización de acceso a diferentes bases de datos, los autores obtuvieron los registros de un total de 27 países, casi todos de Europa y las dos Américas, gestionando y “limpiando” 300 millones de mediciones *in situ* del nivel de agua durante los últimos 100 años. Desgraciadamente, no figura España. Ello supuso tres años de trabajo para conocer las tendencias de 170 000 pozos de monitoreo de 1 693 acuíferos de países que abarcan aproximadamente el 75 % de las extracciones mundiales de agua subterránea. [Un resumen en español puede leerse en el portal iagua](#), con un ilustrativo video. Concluyeron los autores que en el presente siglo está muy extendido el rápido descenso del nivel freático, entendiéndose por tal el de más de 0,5 m/año, especialmente en las regiones áridas con cultivos extensivos. En el 30 % de los acuíferos estudiados, ese descenso ha sido más acelerado durante las cuatro últimas décadas, para lo que sus autores proponen medidas urgentes que reviertan el agotamiento. Y precisamente encuentran casos de tendencia a la recuperación tras algunas iniciativas, como recarga o desviación de aguas superficiales. El estudio tuvo su precedente en uno [publicado en Science \(2021\)](#). En él se describen los resultados de casi 39 millones de pozos del mundo y se da cuenta de que casi el 20 % de las masas de agua subterráneas podrían desaparecer, entre las que están algunas de España, que fue incluida en este estudio. Resulta de interés el mapa de la Península Ibérica con la profundidad del nivel de agua en ellos. Destaca el Levante español, más una ancha zona de la cuenca del Duero en su cauce medio. Un breve resumen puede [leerse en español en la revista SINC](#), de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

“INDICADOR DE ESCASEZ DE AGUA LIMPIA”, ¿UN NUEVO PARÁMETRO HIDROLÓGICO?

A la creciente escasez de agua en lugares donde ya era insuficiente en las últimas décadas, se une algo menos estudiado, y es su calidad. Con la creciente contaminación, ¿cuál será la limitación en la disponibilidad de agua para abastecimiento, segura y saludable, en la década 2050? Eso ha indagado un equipo de científicos de cinco instituciones académicas y de investigación de Holanda y Alemania. Primero definieron qué es “escasez de agua limpia”: la disponibilidad de agua superficial con calidad aceptable. Y luego lo enfocaron al cálculo para la contaminación producida por nitrógeno, considerando

el sistema de explotación agraria y los modelos hidrológico y de calidad de agua en más de 10 000 sub-cuencas del mundo, ayudados de los modelos MARINA-Nutrients (*Model to Assess River Inputs of pollutaNts to seAs*), MAgPIE (*Model of Agricultural Production and its Impact on the Environment*) y VIC (*Variable Infiltration Capacity*). Encontraron que esa contaminación agravaría la escasez de agua en más de 2 000 sub-cuencas del mundo. Y, con esos datos, vaticinaron que un tercio de los abastecimientos del mundo se habrían convertido en poco seguros por el exceso de nitrógeno. Aprovecharon los resultados para introducir un nuevo parámetro: “indicador de escasez de agua limpia”, que combina cantidad y calidad del agua. Fue publicado el pasado mes de febrero [en la revista *Nature*](#) (2024).