

UDS

ANTOLOGIA

TOXICOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS

LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

3° CUATRIMESTRE

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor de Primaria Manuel Albores Salazar con la idea de traer Educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer Educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tarde.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta

alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

MISIÓN

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad Académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

VISIÓN

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra Plataforma Virtual tener una cobertura Global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

VALORES

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

ESCUDO



El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

Toxicología de los alimentos

Objetivo de la materia:

Proporcionar al alumno los conocimientos necesarios para evaluar el riesgo alimentario y establecer el uso adecuado de los agentes químicos con la finalidad de evitar daño al humano y otros organismos.

ÍNDICE

UNIDAD I FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA	9
1.1 Reseña histórica	10
1.2 Factores implicados en la intoxicación	18
1.2.1 Carácter tóxico del agente xenobiótico	18
1.2.1.1 Agente tóxico	19
1.2.1.2 Factor antinutricional	20
1.2.1.3 Xenobióticos	22
1.2.2 Sistema biológico	24
1.2.3 Vía o ruta de absorción	27
1.2.4 Tiempo de interacción de la sustancia tóxica. Relación dosis-respuesta.	30
1.2.4.1 Límite máximo residual	43
1.2.5 Excreción del agente tóxico	44
1.3 Índices toxicológicos	46
UNIDAD II EVALUACION DE LA SEGURIDAD DE SUSTANCIAS EN LOS ALIMENTOS Y EN EL AMBIENTE	49
2.1 Alergias alimentarias	49
2.1.1 Alergia mediada por IgE	55
2.1.2 Alergia no mediada por IgE	56
2.2 Intolerancia alimentaria	60
2.3 Sensibilidad alimentaria	61
2.4 Farmacocinética	61
2.5 Farmacodinamia	62
2.6 Tipos de toxicidad	63
2.6.1 Toxicidad aguda	64
2.6.2 Toxicidad crónica	65
2.7 Aspectos legales de la evaluación de la seguridad	66
2.8 Toxicología de los alimentos como herramienta para implementar análisis de riesgos y control de puntos críticos (HACCP)	69
UNIDAD III TOXICOS NATURALES EN LOS ALIMENTOS	71
3.1 Clasificación de los factores tóxicos	71
3.2 Factores anti fisiológicos.	72

3.3 Péptidos y proteínas tóxicas	72
3.4 Aminoácidos tóxicos.	77
3.5 Anti vitaminas.	87
3.6 Tóxicos presentes en alimentos de origen vegetal	90
3.6.1 Metilxantinas (cafeína y teobromina)	91
3.6.2 Compuestos fenólicos	92
3.6.3 Fitoestrógenos	94
3.6.4 Sustancias psicoactivas	95
3.7 Tóxicos presentes en alimentos de origen animal	96
3.7.1 Toxinas en mariscos y peces	98
3.7.2 Tóxicos presentes en la miel de abeja	101
3.7.3 Tóxicos presentes en el huevo, leche y derivados	102
UNIDAD IV TOXICOS ACCIDENTALES EN LOS ALIMENTOS	105
4.1 Aditivos	105
4.2 Contaminación de alimentos con tóxicos a través de la cosecha	110
4.2.1 Plaguicidas	111
4.2.2 Fertilizantes	114
4.2.3 Metales pesados	115
4.3 Contaminación de alimentos con tóxicos a través de los procesos de preparación de alimentos	121
4.3.1 Braseado o ahumado	122
4.3.2 Fritura	123
4.3.3 Reacción de Maillard: acrilamida	124
4.3.4 Aminas heterocíclicas	125
4.3.5 Nitrosaminas	126
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA Y COMPLEMENTARIA	128

UNIDAD I FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA

Antes de empezar a examinar como el cuerpo responde a las exposiciones tóxicas debemos primero preguntarnos ¿Qué es una exposición tóxica? Y ¿Qué es la toxicología? La toxicología se define como “La ciencia que se encarga del estudio de los venenos (tóxicos) y sus efectos”. Un veneno es “cualquier sustancia tóxica que causa efectos nocivos y/o letales en dosis muy pequeñas, ya sea por accidente o de forma planeada cuando se administra a un organismo vivo” (Hodgson y Smart, 2008; Penningroth, 2010). A partir de esto se define a la toxicología como el estudio de los agentes químicos que dañan al organismo. Dicha definición sugiere que la toxicología es una ciencia aplicada, por tanto, su estudio tiene un impacto directo sobre la sociedad. De tal forma que el papel del toxicólogo es importante en la vida diaria.

La toxicología está directamente relacionada con la medicina y la agricultura, las cuales son dos disciplinas de la biología aplicada. En medicina, el diagnóstico clínico y el tratamiento del envenenamiento, así como los efectos tóxicos aumentados de los fármacos, son de gran importancia. En agricultura es primordial, el desarrollo de biocidas selectivos tales como insecticidas, herbicidas y fungicidas, y sus efectos secundarios son de gran significancia en la salud pública. La Toxicología es considerada un área fundamental de las ciencias, porque la adaptación del organismo al ambiente tóxico tiene implicaciones muy importantes para la ecología y la evolución.

La toxicología puede ser definida como la rama de la ciencia que se ocupa de los venenos. Una vez dicho esto, los intentos para definir los diversos parámetros conducen a algunas dificultades. Un tóxico es toda radiación física o agente químico que, tras generarse internamente o entrar en contacto, penetrar o ser absorbido por un organismo vivo, en dosis suficientemente alta, puede producir un efecto adverso directo o indirecto en el mismo (Guitart, 2008).

La toxicología de los alimentos o también conocida como toxicología bromatológica, es una especialidad de la toxicología ambiental, cuyo interés está creciendo rápidamente; en consecuencia, están aumentando los programas académicos que abarcan la enseñanza, el adiestramiento y la investigación de esta materia (Shibamoto and Bjeldanes, 1993). La toxicología de alimentos en forma concisa se refiere al conocimiento sistemático y científico

de la presencia de sustancias potencialmente dañinas en los alimentos, y evitar hasta donde sea posible la ingesta de una cantidad que ponga en riesgo la salud del consumidor.

La toxicología de alimentos es importante, puesto que podemos encontrar sustancias nocivas en los alimentos, inclusive, aun sin procesar, y si estos se consumen en las cantidades suficientes con dichas sustancias, pueden tener un efecto adverso en el consumidor y poner en riesgo su salud.

Una sustancia tóxica en los alimentos se puede clasificar en:

1. Presentes naturalmente en el alimento
2. Agregados intencionalmente (como los aditivos)
3. Accidentales (contaminación)

Evidentemente, la medida de este efecto es dosis-dependiente para algunas sustancias, en una dosis lo suficientemente baja, no tienen efecto, mientras que muchos sino es que en la mayoría, la sustancias tienen efectos deletéreos en algunas dosis más altas. Mucho de la toxicología trata de compuestos exógenos al metabolismo normal de los organismos, estos compuestos se denominan xenobióticos. Sin embargo, muchos compuestos endógenos incluyendo intermediarios metabólicos como el glutamato, u hormonas como la tiroxina, son tóxicos cuando son administrados en dosis más altas a las naturales. Similarmente, los micronutrientes como el selenio, es esencial en una dieta en bajas concentraciones, pero es frecuentemente tóxico en niveles elevados. Estos efectos están debidamente incluidos en toxicología, mientras que la generación endógena de altos niveles de sustancias metabólicas intermedias debidas a enfermedades o defectos metabólicos no lo están, y los efectos sobre el organismo pueden ser similares (Smarth y Hodgson, 2008).

1.1 Reseña histórica

Se presentan en orden cronológico acontecimientos relacionados con la Toxicología ocurridos a nivel mundial.

Se destaca el actuar de reconocidos médicos de la antigüedad, así como acciones realizadas por famosos envenenadores; todo esto recogido en los papiros, la literatura mitológica, religiosa, médica y universal. También se mencionan diversos tóxicos descubiertos o

utilizados a lo largo de la historia y su clasificación de acuerdo con su origen animal, vegetal o mineral. Además, se evidencia la vinculación que existe entre esta ciencia y la Medicina Legal. La Toxicología quedó constituida como ciencia independiente en la década del cincuenta del pasado siglo.

La historia de la Toxicología es tan antigua como la humanidad. Ante la necesidad de alimentarse, el ser humano se vio obligado a consumir los productos que encontraba a su alcance, adquirió con ello la experiencia de que algunos resultaban perjudiciales, conoció los envenenamientos por sus efectos mortales. Surge de esta manera la primera aplicación de los venenos como arma de caza, lo cual da origen al nombre de Toxicología (flecha envenenada). Etimológicamente la palabra se deriva del latín *toxicum* (veneno) y esta del griego *toxik (o)- τοξικόν* gr. 'veneno de flechas', 'veneno' + *-logí (ā) -λογία* gr. 'estudio'. Se han encontrado puntas de lanzas y flechas del Paleolítico empleadas para la caza, impregnadas en sustancias tóxicas de origen animal y vegetal.

El veneno más clásico de todos los tiempos ha sido el arsénico, en forma de diferentes compuestos. Este tóxico se menciona en el texto de medicina más antiguo conocido, escrito hace más de 4 mil años en tablillas de barro encontradas en Mesopotamia.

EDAD DE BRONCE

Durante la Edad de Bronce se hizo alusión al fruto de la adormidera *Papaver somniferum*. En el primer *Pen Tsao* o Gran herbario, uno de los antiguos textos de medicina china, se describe al semilegendario emperador Shen Nung, quien vivió hacia el año 3000 a.n.e, como el primer médico de ese país. A él se le atribuye el descubrimiento de diferentes drogas y venenos, así como la identificación de cientos de plantas medicinales y venenosas. Se conoce que el emperador poseía un jardín botánico con plantas medicinales y tóxicas. Alrededor de esta época los japoneses extraían un cardiotóxico del crisantemo (*Chrysanthemum*).

Durante la antigüedad y bajo la dominación sumeria, se describieron conocimientos sobre el ranúnculo (*Ranunculus bulbosus*, *R. peltatus*, *R. repens*), *euphorbia* (*Euphorbia antiquorum*, *E. resinifera*, *E. officinarum*) y la belladona (*Atropa belladonna*) en Mesopotamia. Tanto la mitología oriental como la griega o la romana, hacen referencias al empleo de sustancias tóxicas con diferentes fines. En la Biblia se mencionan homicidios y

suicidios provocados por venenos. Moisés menciona, en el Antiguo Testamento, el cardenillo, depósito de sulfato de cobre, de color azulado, que se forma sobre las cubiertas y recipientes de cobre, recomienda que estos deben ser limpiados antes de su uso.

En el Egipto Antiguo la casta sacerdotal era la que conocía y poseía los venenos. En papiros egipcios que datan de 1700 a.n.e se advierte el uso de *Cannabis indicus* y de *Papaver somniferum*, y se hace referencia a intoxicaciones por plomo. El Papiro de Ebers (1500 a.n.e), descubierto por el egiptólogo alemán Georg Ebers, presenta las primeras referencias escritas de forma explícita sobre venenos, describe el opio (*Papaver somniferum*), el acónito (*Aconitum napellus*), hioscina (*Hyoscyamus niger*), helebro (*Helleborus argutifolius*, *H. foetidus*, *H. lividus*, *H. vesicarius*), conina (*Conium maculatum*), papaver (*Papaver somniferum*), cáñamo índico (*Cannabis indicus*) y metales tóxicos como el plomo y cobre. Además, se encuentra el papiro egipcio de Hearst, con referencias de veneno de las serpientes y de otros animales. El Papiro Saqqara describe el efecto y la dosis letal de las almendras amargas, 70 almendras para un adulto y 10 para un niño. Posteriormente se descubre que estas almendras contienen compuestos cianogénicos.

En esa misma época, en el libro de la Ciencia de la Vida (*Ayurveda*), se describen ocho disciplinas diferentes, como la Toxicología (*Agada tantra*); se citan algunos venenos vegetales como oleandro, y minerales como el arsénico y el mercurio; ya se hablaba de acciones abortivas y se dan recomendaciones para la terapéutica del envenenamiento con antidotos a base de miel, mantequilla, asafétida (*Ferula assafoetida*), entre otros. En Palestina, Salomón, último rey del Israel (972-929 a. c) en sus Proverbios describe la toxicidad de la embriaguez alcohólica. En la medicina hindú sobresale Veda (900 a. c), quien mencionó varios venenos en sus escritos y Sushruta (siglo VII), (padre de la cirugía y precursor de la cirugía plástica), que escribió el diagnóstico y tratamiento de las picadas o mordidas por insectos o reptiles venenosos, así como los venenos naturales o artificialmente preparados por el hombre.

En la Grecia antigua, era el Estado quien controlaba y usaba el veneno como arma de ejecución. La cicuta (*Conium maculatum*), planta fácilmente confundida con el perejil, llegó a ser el veneno oficial, beber su jugo fue una de las más temibles consecuencias para todo ciudadano griego que transgrediese los límites de la ley. Platón describió a sus discípulos la

muerte de Sócrates y fue condenado a beber la cicuta (*Conium maculatum*). Existen referencias de que el propio médico de Alejandro Magno lo intentó envenenar con esta planta (331 a.c)

Hipócrates en el siglo V describió los principios de la Toxicología, hizo también referencia al control de la absorción del tóxico y detalló el cólico saturnino de la intoxicación por plomo, también llamada saturnismo.

En el año 400 a.c, se reportó el uso de venenos de origen vegetal y de animales. Aristóteles (384-322 a.c), quien fuera un polímata de la Antigua Grecia, cuyas ideas han ejercido una enorme influencia sobre la historia intelectual de Occidente por más de dos milenios, apuntó el uso de veneno de víboras.

Diágoras (siglo III a.c.), médico griego, natural de la isla de Chipre, escribió varios tratados de jardinería y sobre las virtudes medicinales de las plantas. Según Plinio, a este le corresponde el mérito de haber notado que la conjuntiva puede absorber los venenos, y que introducidos por esta vía pueden dar lugar a fenómenos de intoxicación generalizados.

Otro ejemplo del uso de sustancias tóxicas a lo largo de la historia lo encontramos con Cleopatra (69-30 a.n.e.), última Reina de Egipto, que puso fin a su vida dejándose morder por una cobra egipcia (*Naja haje*).

EDAD ANTIGUA

El médico griego Galeno de Pérgamo (131-201) en su libro *De Antidotis libri*, relacionado con la Toxicología, menciona la fórmula para preparar la triaca y recomienda su ingestión en forma habitual para protegerse de la acción de los venenos. Dijo de su triaca: El antídoto que yo uso, preparado con cien ingredientes, y que compusiera para el emperador, sirve para todos los venenos mortales.

En el siglo III el genial capitán cartaginés Aníbal puso fin a su vida con el uso de un veneno. Desde el año 364 hasta el Renacimiento hay una gran difusión del veneno con fines criminales; en Europa siete Papas y nueve sucesores para el Sacro Imperio Romano Germánico fueron envenenados.

De las primeras generaciones de médicos persas tras la dominación árabe, se destacó la figura de Al Razi (850-932); entre sus obras se encuentra *La mordedura de los animales venenosos*. Además, escribió un texto en el que resumía el comportamiento de diversas sales y compuestos minerales y metálicos, como el azufre y el mercurio, y mencionó la *theriaca* al igual que Abú Mansur Muwaffaw.

EDAD MEDIA

En la Edad Media se destacaron Avicena (Ibn Abdullah Ibn Sina) (980-1037), médico, filósofo, científico y polímata persa, quien recogió en *El Canon de Medicina* la intoxicación por opio (*Papaver somniferum*), y Maimónides (Moisés Ben Maimón) (1135 Córdoba-1204 Egipto), médico y filósofo árabe que, en su libro dedicado al sultán Saladino, *Los venenos y sus antídotos*, escrito en el año 1198, describe por primera vez que para tratar la picadura de serpiente se debía succionar el veneno. Además, al igual que Hipócrates, escribió sobre conceptos de biodisponibilidad, nota que sustancias como la leche, la manteca y la crema podían retrasar la absorción intestinal. En esta época se siente la necesidad de establecer una Toxicología de carácter médico-legal.

En el siglo XIII, se destacan los trabajos de Pedro de Abanos, (Pietro D'Abano) (1250-1316), en su obra *De Remediis Venenorum* revolucionó el pensamiento arábigo de la época y dividió a los venenos en tres categorías: animal, vegetal y mineral, como lo hizo Dioscórides 1400 años antes. Su discípulo Arnaldo de Villanova (Cataluña 1235-1313) escribió *De Venenis et de Arte ea Cognoscendi* y en su trabajo de alquimista reveló que ciertos vapores, al quemar carbón vegetal, eran tóxicos; descubrió, aunque no lo supo, el monóxido de carbono. Nicolás de Salerno en la primera mitad del siglo XIII, publica su obra *Antidotarius magnus seu universalis*, en la que reunió 115 recetas de antídotos.

En el siglo XV existió en Venecia el Consejo de los Diez, el cual establecía un listado de víctimas que en dependencia del rango social y la dificultad de aproximación a esta se determinaba el precio de los envenenamientos. Igualmente, cuando el encargo se había cumplido, en el registro se anotaba un *factum* (hecho, en latín). Además, en esta época la historia del veneno constituyó en cierta forma la savia de la vida política y cortesana. La "pócima" fue factor determinante en la elección y deceso de algunos gobernantes.

También en Italia se puede destacar a la familia Borgia como grandes usuarios de venenos. Una anécdota curiosa es que Ladislao, rey de Nápoles en el siglo XIV, murió envenenado por su amante, la que llevaba el tóxico impregnado en sus genitales (absorción cutánea). Otra historia curiosa fue la de Fernando V de Aragón, el católico, quien parece haber muerto por una sobredosis de un brebaje afrodisíaco que le dio su segunda esposa, Germana de Foix, con el fin de tener un hijo varón.

En esta época se generaliza la figura del catavenenos y la idea de que el veneno era un arma de mujer. La historia de la Toxicología recoge el nombre de famosas mujeres envenenadoras como Lucrecia Borgia, Madame Toffana, Catalina de Médicis, etc. De Madame Toffana cuenta la leyenda que era una viuda siciliana que había hecho su fortuna casándose y envenenando a su marido (o maridos, no es clara la leyenda), para posteriormente vender al mejor postor la receta de su "Acqua Toffana", a base de hidruro de arsénico y cantáridas (*Lytta vesicatoria*); este es un género de mosca verde, cuya receta llegó a manos del médico de Carlos V.

El veneno invade igualmente la literatura, es paradigma de ello el Hamlet de Shakespeare. Otras de sus obras en las que se expone el uso del veneno son Romeo y Julieta, Otelo y Julio César.

Los países sometidos al cristianismo se oponían, con su filosofía eclesiástica, al progreso de las ciencias naturales y son los árabes los que empiezan a desarrollar la Toxicología.

EDAD MODERNA

Un hecho relevante en esta época, fue el trabajo de Paracelso (1491-1541), médico alemán, profesor de la Universidad de Basilea en el siglo XVI (su verdadero nombre era Felipe Aureolo Theophrasto Bombasto de Hohenheim), con estudios sobre dosis. Este destacado investigador fue pionero en emplear el concepto de dosis con sentido cuantitativo y desarrolló trabajos sobre el éter y la yatroquímica. Se anticipó a señalar la posibilidad de que ciertos venenos administrados a dosis adecuadas podían actuar como medicamentos. Fue el primero en describir y nombrar el zinc (zincum).

Paracelso, enunció los principios básicos de la Toxicología:

- La experimentación (animal) para conocer cómo se desarrolla la respuesta del organismo frente a la sustancia tóxica.
- La distinción de la propiedad terapéutica de la propiedad tóxica de una sustancia.
- La dosis es determinante para la toxicidad de la sustancia, dosis sola facit venenum.

Ellenbog (siglo xv) en 1480 alertó sobre la peligrosidad de la exposición al mercurio y al plomo relacionado con los procesos de orfebrería. Monardes Nicolás (1493-1588) médico sevillano, quien, sin salir de su ciudad natal, se dedicó a coleccionar y describir las plantas que llegaban procedentes del nuevo mundo. Además de referirse al curare (*Strychnos crevaxii*, toxífera, *castelnaei*), da una descripción pormenorizada de otras plantas como el guayacol (*Bulnesia sarmientoi*), la china (*Pittosporum tobira*), la coca (*Erythroxylum coca*) y la zarzaparrilla (*Smilax aspera*, *S. divaricata*), y describe al tabaco (*Nicotiana tabacum*) y sus propiedades curativas.

Bernardo Rammazzini (Capri, 1633-Papua, 1714) médico italiano, que inicia el estudio de las patologías relacionadas con el ejercicio profesional, puede considerarse el padre de la Medicina del Trabajo, dibujando con admirable precisión descripciones clínicas y patológicas, aún vigentes hoy. En su obra *Discurso sobre las enfermedades de los trabajadores*, publicada en 1700, estudió las patologías reinantes en los mineros, pintores, tejedores y alfareros, siendo el primer trabajo que comprendía y compendia las enfermedades profesionales. De él se conoce su frase famosa y necesaria, que cita en sus capítulos de intoxicación por plomo: Cuando llegues a la cabecera de tu paciente, pregúntale en qué trabaja, para ver si en la búsqueda de su sustento, no radica la causa de su mal.

EDAD CONTEMPORÁNEA

En la Edad Contemporánea, con el desarrollo de la ciencia, el veneno se difunde entre todos los estratos sociales y se comienza a estudiar desde un punto de vista científico. Se destaca Mateo Buenaventura Orfila (Mateu Josep Bonaventura Orfila Rotger, 1787-1853), nacido en Mahón, Menorca, quien realizó consideraciones sobre los fundamentos de la Fisiología, la Patología, la Medicina Legal y se dedicó al estudio de los venenos en la Universidad Sorbona de París. En su *Tratado de Venenos*, publicado en 1814, clasifica por primera vez a todos los venenos según su origen: reino animal (picadura de serpiente), reino vegetal (belladona [*Atropa belladonna*]) y reino mineral (mercurio, sulfato de plomo). En este

mismo año publicó Tratado de Toxicología General. En 1828 demuestra que el veneno no se queda en el tubo digestivo como se pensaba hasta entonces, si no que es capaz de llegar a las vísceras y órganos internos del cuerpo, lo que es reconocido actualmente como Toxicocinética.

La Toxicología como ciencia dio sus primeros pasos en el área de la Medicina Legal y Judicial. La Toxicología como auxiliar de la justicia ha funcionado en las distintas épocas y países de muy diversas maneras. En algunos países hay centros de toxicología judicial, pero lo más frecuente es que los análisis toxicológicos de interés legal se realicen en los laboratorios de Medicina Legal.

En el continente americano, a la llegada de los españoles, los indígenas eran poseedores de un saber sobre las propiedades de las plantas y los animales venenosos. Conocían las plantas de las que podían extraer el zumo venenoso para sus flechas de combate; como también las que eran consideradas como contraveneno.

Entre los pueblos prehispánicos de Colombia y Panamá, los indios chocos usaban venenos extraídos de ranas para producir dardos envenenados para la caza y realizar prácticas mágico-religiosas. Los sapos utilizados pertenecen a los llamados kokoi (*phyllobates bicolor* y *dendrobates tinctorius*). Estos sapos de espectaculares colores son muy venenosos. La secreción de un sapo de árbol (*Rhinella marina*) que mide menos de tres centímetros de largo, posee una dosis de veneno suficiente para matar a mil ratones. Los nativos de lo que hoy es Colombia, al oponerse al conquistador Lugo, utilizaron flechas impregnadas o "herboladas" como se las denominaba. El primer conquistador caído víctima de las flechas envenenadas en Colombia fue Juan de la Cosa, aunque no se conoce con certeza el veneno utilizado.

La Toxicología se ha desarrollado rápidamente en los últimos 100 años, pero su crecimiento exponencial data de la era de la posguerra (después de la II Guerra Mundial), cuando se dispara la producción de moléculas orgánicas tales como drogas, pesticidas y sustancias químicas de uso industrial y militar. Hacia 1955, el toxicólogo estadounidense Arnold Lehman escribió otro adagio que haría historia en la Toxicología: Usted también puede ser un toxicólogo en dos sencillas lecciones, cada una de 10 años. La primera revista científica

sobre Toxicología, Toxicology and Applied Pharmacology, fue creada por Coulston, Lehman y Hayes, en Estados Unidos.

En la época actual se evidencia un incremento en la disponibilidad y exposición a sustancias tóxicas de origen químico, animal y vegetal, que colocan a la población mundial en constante riesgo para la salud. Las intoxicaciones en la población en general son frecuentes, y más aún en el área pediátrica, sobre todo entre 1 a 5 años, debido a la curiosidad del niño y al descuido del adulto al dejar agentes químicos y fármacos de uso habitual al alcance de estos, son en la mayoría de causa accidental. En los adolescentes se relacionan a intentos suicidas y en los adultos por el manejo inadecuado al manipular las sustancias sin la correcta precaución. Todo lo antes expuesto ha influenciado la necesidad de crear los Centros de Información Toxicológica en diversas partes del mundo.

1.2 Factores implicados en la intoxicación

La estructura química de un compuesto determina su habilidad para presentar una actividad biológica, lo cual ha creado varias hipótesis sobre la relación de actividad y estructura: La acción química muchas veces no es específica, por ejemplo, si consideramos que un ácido o base fuerte concentrado causan una destrucción generalizada de células ya que precipitan proteínas y/o destruye membranas. Sin embargo, en toxicología, la mayoría de los compuestos son selectivos actuando en lugares o receptores específicos en un organismo vivo.

La acción de un agente tóxico sobre un organismo vivo denominado como intoxicación, es un proceso relativamente complejo, en el cual están involucrados muchos factores. Sin embargo, hay por lo menos cinco factores que están íntimamente ligados al fenómeno de la intoxicación y que a continuación se describen.

1.2.1 Carácter tóxico del agente xenobiótico

Aunque un agente que produce una intoxicación puede ser químico o físico, en toxicología de alimentos se refiere exclusivamente a sustancias químicas. Un término muy usado en el área farmacológica para definir cualquier sustancia extraña al organismo en cuestión, es la de agente xenobiótico.

No obstante, como Paracelso mencionó: “no hay sustancia que no sea venenosa”, incluso el oxígeno que es esencial para mantener la vida de cualquier organismo aerobio, se sabe que una atmósfera de oxígeno puro es dañina para cualquier mamífero, ya que se consume rápidamente el ácido aminobutírico, moderador de la transmisión nerviosa cerebral, y como consecuencia, se producen graves alteraciones nerviosas que llevan a convulsiones y a la muerte (Repetto, 1981).

Se podrían mencionar muchos ejemplos que ponen de manifiesto el aforismo de Paracelso, que indica que el efecto benéfico y dañino de una sustancia depende de la dosis. Sin embargo, para cada sustancia química hay un determinado grado de toxicidad.

1.2.1.1 Agente tóxico

Para poder explicar lo que es un agente tóxico, se responderán algunas preguntas.

¿Qué son efectos nocivos o perjudiciales? Los efectos nocivos o perjudiciales son aquellos que atentan contra la supervivencia o la función normal del individuo.

¿Qué es la toxicidad? La palabra “toxicidad” describe el grado en el cual una sustancia es venenosa o puede causar una lesión. La toxicidad depende de diferentes factores: dosis, duración y ruta de exposición (ver el módulo dos), forma y estructura de la sustancia química misma y factores humanos individuales.

¿Qué significa tóxico? Este término se relaciona con los efectos venenosos o mortales causados en el cuerpo por la inhalación (respirar), la ingestión (comer) o la absorción o el contacto directo con una sustancia química.

Por ende, ¿qué es un agente tóxico? Una sustancia tóxica o agente tóxico es aquel que al incorporarse al organismo por medio de la absorción (ya sea cutánea, por ingestión o inhalación), puede causar daños a la salud o incluso la muerte. Los efectos que causa pueden ser leves, moderados o graves y manifestarse de manera inmediata o posterior a un tiempo tras la exposición. Algunos efectos nocivos son reversibles y otros son definitivos.

Los agentes tóxicos pueden clasificarse, según su origen en:

- a) Agentes físicos: Sonidos, radiaciones, rayos x, rayos gamma

- b) Agentes biológicos: Bacterias, virus, hongos. Cualquier microorganismo.
- c) Agentes o sustancias químicas: Orgánicas e inorgánicas; sólidas, líquidas, gas.

No existe una clasificación que con carácter general permita reunir de modo perfecto a todas las sustancias poseedoras de algún tipo de actividad toxica. Sin embargo, se pueden citar diversos tipos de sistematización de acuerdo con los diversos criterios que han servido para agruparlos:

- Estado físico: sólidos, líquidos y gaseosos
- Constitución química: inorgánicos y orgánicos; metales, aminas aromáticas, hidrocarburos halogenuros, etc.
- Origen: animal, vegetal, bacteriano, mineral.
- Sistemática analítica: fijos (metálicos, orgánicos) y volátiles (gaseosos arrestables por vapor)
- Modo de actuación: locales (irritantes y corrosivos) y sistémicos (ejercen su efecto en puntos distantes al de contacto)
- Órgano diana: hepáticos, renales, musculares nerviosos (inhibidores de la función motora, exaltación de reflejos, etc.), he máticos (proteínas plasmáticas, glóbulos rojos).
- Efectos específicos: mutagénicos, teratogénicos, cancerígenos, etc.
- Uso: aditivos alimentarios, pesticidas, disolventes, medicamentos, etc.
- Mecanismo bioquímico de acción: inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, productores de metahemoglobina, bloqueadores de grupos sulfhídricos, etc.
- Potencial toxico: extremadamente toxico, muy toxico, ligeramente toxico, etc.

1.2.1.2 Factor antinutricional

El factor antinutricional, también denominado como “antinutrientes”, son sustancias que se encuentran naturalmente en los alimentos vegetales y animales. El nombre proviene de cómo funcionan en nuestro cuerpo una vez que los ingerimos: bloquean o interfieren con la forma en que nuestro organismo absorbe otros nutrientes.

Por lo tanto, los antinutrientes pueden disminuir la cantidad de nutrientes que realmente obtenemos de los alimentos.

Por lo general, interfieren con la absorción de calcio, hierro, potasio, magnesio y zinc.

Las plantas desarrollaron estos compuestos como mecanismo de defensa contra insectos, parásitos, bacterias y hongos.

Por ejemplo, algunos antinutrientes pueden hacer que un alimento tenga un sabor amargo; los animales no querrán comerlo, y así dejarán las semillas que se convertirán en futuras plántulas. En otros casos, algunos antinutrientes bloquean la digestión de las semillas que se ingieren. Las semillas se dispersan cuando salen en la materia fecal del animal y pueden producir nuevas plantas. Ambas tácticas de supervivencia ayudan a que las especies de plantas crezcan y se propaguen.

En cuanto a los alimentos que consumen los seres humanos, lo más común es que los antinutrientes se encuentren de forma natural en los cereales integrales y las legumbres. Los estudios muestran que los antinutrientes no son motivo de preocupación, a menos que se consuman en cantidades extremadamente altas.

Los antinutrientes están experimentando actualmente un cambio de imagen muy similar al de la fibra dietética. En un momento, los científicos pensaron que la fibra dietética era mala para las personas, dado que la fibra podría unirse a los nutrientes y sacarlos del tracto digestivo en las heces, parecía algo que debía evitarse. Para abordar este problema, el procesamiento de granos a fines del siglo XIX eliminó la fibra de los alimentos, pero ahora científicos saben que la fibra dietética es increíblemente importante y fomentan su consumo. Se ha demostrado que ingerir niveles óptimos de fibra reduce los riesgos a determinadas patologías, como lo son, la obesidad, presión arterial alta, enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, diabetes y algunas enfermedades gastrointestinales.

De la misma manera, en lugar de evitarlos, muchos antinutrientes ahora se consideran alimentos funcionales que promueven la salud debido a sus numerosos beneficios.

A continuación, te presento algunos de los antinutrientes que se consumen con más frecuencia y sus beneficios:

- Las saponinas, comunes en las legumbres, pueden estimular el sistema inmunológico
- Las lectinas, que se encuentran en los cereales y las legumbres, están asociadas con un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular.
- Los taninos, que se encuentran comúnmente en tés, cafés, carnes y quesos procesados, funcionan como antioxidantes
- Los fitatos, que se encuentran en el trigo, la cebada, el arroz y el maíz, también tienen propiedades antioxidantes y pueden reducir la inflamación.
- Finalmente, los glucosinatos, que se encuentran en vegetales como la coliflor, inhiben el crecimiento de células tumorales.

También hay algunos que no son tan favorables para nuestro organismo. Los oxalatos son uno de los pocos antinutrientes con mayor impacto negativo en el cuerpo, se encuentran en muchos alimentos comunes, como legumbres, betabel, arándanos, naranjas, chocolate, tofu, salvado de trigo, refrescos, café, té, cerveza, y verduras de color verde oscuro.

Los impactos negativos de los oxalatos incluyen la unión al calcio en el tracto digestivo y su eliminación del cuerpo en las deposiciones. Los oxalatos también pueden aumentar el riesgo de cálculos renales en algunas personas.

1.2.1.3 Xenobióticos

Los xenobióticos son considerados como todas aquellas sustancias que no forman parte de la composición del organismo, pero que son capaces incorporarse a las rutas metabólicas para su procesamiento. Se trata de compuestos de naturaleza química (fármacos, cosméticos, aditivos alimenticios, pesticidas, contaminantes, etc.); algunos otros son de origen natural (micotoxinas o alcaloides). Por lo general son compuestos de naturaleza lipofílica por lo que pueden atravesar con relativa facilidad las membranas biológicas, acceder al interior de las células y unirse a estructuras celulares de carácter lipofílico (Josephy, 2006).

TRANSPORTADORES DE XENOBIÓTICOS

La absorción de un xenobiótico no se hace de forma homogénea a todos los tejidos, estando condicionada a los siguientes factores:

- Características físicoquímicas: pH, grado de ionización. Los fármacos pequeños y liposolubles se distribuyen mejor porque pueden atravesar fácilmente las barreras.
- Unión a proteínas plasmáticas o de membrana: los fármacos en la sangre viajan unidos sobre todo a proteínas como la albúmina. A mayor unión menor absorción.
- Flujo sanguíneo de los tejidos: tejidos muy vascularizados facilitan la llegada del fármaco.
- Existencia de tropismo (igualdad, afinidad). Liposolubles.
- Existencia de barreras especiales: hematoencefálica, placentaria y hematotesticular.

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Los xenobióticos fundamentalmente suelen unirse a las proteínas albúmina, glicoproteína ácida y lipoproteínas. Cuando las sustancias químicas se unen a proteínas plasmáticas en proporciones elevadas, puede conducir a la liberación de la sustancia elevando su fracción libre apareciendo síntomas de sobredosificación, esto porque la capacidad de las proteínas es limitada, la presencia de otros fármacos: que tengan afinidad por la misma proteína, desplazará al otro y la fracción libre del fármaco desplazado se verá incrementada.

UNIÓN A PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Las proteínas de membrana son transportadores presentes en varios tejidos como intestino, hígado, riñón, testículos, placenta y el sistema nervioso central. Estos transportadores juegan un papel significativo en la absorción de sustancias y en la distribución a los sistemas del organismo, especialmente si los órganos están protegidos por barreras. Son proteínas que actúan como una bomba de expulsión, pertenecientes a la superfamilia de proteínas unidas a ATP, ya que requiere de energía para cumplir su función. Estas proteínas transportan metabolitos y algunos tóxicos cuya expulsión beneficia y protege las funciones celulares (Ronis y Cunny, 2008).

CICLO INTRAORGÁNICO (ADME)

Se conoce como ciclo intraorgánico a todos los procesos que sufren los xenobióticos desde que ingresan en el organismo hasta que se eliminan: absorción, distribución, metabolismo y excreción y se denominan con el acrónimo ADME.

I.2.2 Sistema biológico

El sistema biológico sobre el cual actúa el agente tóxico es de suma importancia, ya que el efecto variará notablemente según el organismo. Dicho factor debe ser tomado en cuenta, ya que es bien conocido que entre las diferentes especies de animales y el hombre hay una gran variación en la sensibilidad hacia los agentes tóxicos. El conocimiento del origen, desarrollo y curso de una intoxicación en un animal particular debe ser establecido para con bases científicas, extrapolarlo al hombre.

Precisamente en toxicología, hay una rama específica conocida como Toxicología Comparativa, la cual indica con base a estudios fundamentados, que modelo de animal puede ser usado para extrapolar resultados experimentales al hombre.

Acerca de lo anterior, en el cuadro I.1.3.I se muestran algunos ejemplos de modelos animales (Melby and Altman, 1976; Hodgson and Guthrie, 1980).

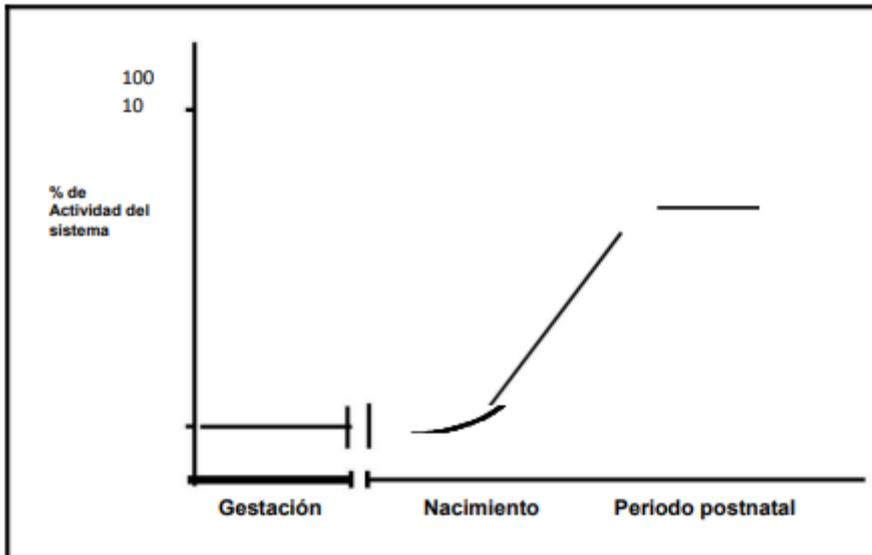
MODELO ANIMAL	ESPECIE	CONTRAPARTE HUMANA
Evaluación de la presión sanguínea	Ratón, rata	Hipertensión
Arteriosclerosis	Paloma, cerdo, gato	Arteriosclerosis
Lesiones de Miocardio	Ratón	Fibroplasia miocárdial
Diabetes mellitus	Perro, hamster, rata	Diabetes mellitus
Deficiencia de la hormona antidiurética	Ratón, perro	Diabetes insipidus
Bocio congénito	Bovinos	Bocio
Hepatitis viral	Perro, pavo americano primates subhumanos,	Hepatitis viral
Deficiencia de selenio y vitamina E	Bovinos	Necrosis hepática nutricional
Hepatitis dietética	Cerdo	Necrosis hepática masiva
Lupinosis	Ovinos	Lipidosis y fibrosis hepática
Alergia a la leche	Conejo	Alergia a la leche
Úlcera gástrica	Bovinos y cerdo	Úlcera gástrica
Pancreatitis	Perro	Pancreatitis
Degeneración cerebral	Ratón	Degeneración cerebral
Epilepsia	Conejo, bovinos	Epilepsia

Cuadro 1.1.3.1 Algunos modelos animales para su extrapolación al humano (adaptado de Melby and Altman, 1976).

Entre los factores más importantes que contribuyen a la diferente sensibilidad entre las especies animales tenemos las siguientes: a) Grado de diferenciación o complejidad del Sistema Nervioso Central, b) nivel de evolución de los mecanismos reguladores de las funciones corporales como son temperatura, respiración, etc. (homeostásis), c) estructuración y diferenciación del sistema digestivo y respiratorio, d) característica y diferenciación de la piel. Además de presentar diferente respuesta a un mismo tóxico las distintas especies (variación interespecie), se tiene que bajo las mismas condiciones ambientales, se puede presentar una diferente sensibilidad dentro de la misma especie (variación intraespecie), la cual está generalmente influenciada por dos parámetros principalmente que son: la edad y el sexo.

Referente a la edad o desarrollo, se ha observado que al nacimiento de los mamíferos hay un incremento continuo de la actividad enzimática del hígado, observándose que el nacimiento prematuro o gestación prolongada pueden afectar la actividad normal de ciertas enzimas hepáticas.

En la Figura 1.1.3.2 se observa la actividad de sistema de oxidación microsomal en las primeras etapas de la vida del humano (Hodgson and Guthrie, 1980).



Actividad del sistema monooxigenasa en las primeras etapas de vida del humano (adaptada de Hodgson and Guthrie, 1980)

Un proceso de detoxificación que se ve afectado por la edad de los humanos es la deglucuronidación, ya que se ha observado, que la actividad de β -glucuronidasa es alta en la etapa prenatal, lo cual se va invirtiendo conforme se desarrolla el humano; así, se ha observado la incapacidad de la mayoría de los mamíferos recién nacidos (con excepción de la rata) para formar glucurónidos, lo cual está a su vez asociado con una deficiencia en la actividad de la glucuronil-transferasa y un bajo nivel de ácido uridindefosfoglucurónico (UDPGA) necesarios para el proceso de glucuronidación (Hodgson and Guthrie, 1980).

Con respecto al sexo, se ha constatado que hay una diferente respuesta para algunos xenobióticos; no obstante, esta diferenciación metabólica solo se presenta después de la pubertad y se mantiene a través de la edad adulta.

Se ha observado que ratas machos metabolizan más rápidamente los agentes xenobióticos; sin embargo, cuando esta comparación se realiza en experimentos in vitro, esta diferenciación es menos pronunciada o ausente en otras especies, entre las cuales se incluye el hombre. Experiencias que confirman lo anterior y que indican que la actividad hormonal juega un papel importante en el proceso de destoxificación, es la castración de animales machos (Hodgson and Guthrie, 1980).

En términos generales, se puede mencionar que los animales y el hombre en sus etapas muy tempranas y en la senectud, son más sensibles a las sustancias dañinas o tóxicas, que aquellos animales sexualmente maduros; y aunque todavía está en discusión la sensibilidad con respecto al sexo, es generalmente reconocido que tanto el riesgo como severidad de una sustancia tóxica se incrementa durante el embarazo.

1.2.3 Vía o ruta de absorción

Es el mecanismo por el cual los xenobióticos atraviesan las barreras corporales para entrar, antes de poder penetrar el flujo sanguíneo, la llegada del xenobiótico a la sangre puede ocurrir a través de la piel, aparato digestivo, respiratorio, etc.; una vez en la sangre puede metabolizarse, pero la mayor parte es distribuida, pudiendo quedar muy restringido a algunos tejidos o que sea una distribución muy homogénea (Repetto, 2009).

La absorción de los xenobióticos está condicionada a algunos factores como: Características fisicoquímicas como el pH y el grado de ionización, las sustancias pequeñas y liposolubles se distribuyen mejor por qué pueden atravesar fácilmente las barreras. Unión a proteínas plasmáticas, las sustancias en la sangre viajan unidas sobre todo a proteínas como la albumina. A mayor unión menor absorción. Flujo sanguíneo de los tejidos: tejidos muy vascularizados facilitan la llegada de la sustancia. Existencia de barreras especiales: hematoencefálica, placentaria, hematotesticular, etc.

Cuando se administra un xenobiótico por una vía diferente a la intravenosa, la concentración plasmática es igual a cero, posteriormente sube al máximo, y finalmente disminuirá de manera gradual, debido al metabolismo, hasta que llega a desaparecer del plasma (Armijo, 2010). La absorción de los xenobióticos dependerá de la vía de ingreso al

organismo; las rutas más obvias de exposición del cuerpo a los químicos son: la vía oral (ingestión), a continuación, la respiratoria (inhalación) y/o por la piel (dérmica) (Plant, 2003).

- Parenteral, intravenosa: No hay absorción, ya que se introduce el xenobiótico directamente a la sangre, por tanto, se tiene al xenobiótico en un 100% en el torrente sanguíneo (distribución).
- Parenteral, extravascular, Endotelios capilares: los capilares del músculo a la piel son vasos pequeños que tienen pocas capas, la absorción es bastante rápida y buena.
- Oral, epitelio gástrico, intestinal y cólico: es una capa de células mucho más gruesas, encontrando muchos xenobióticos que son inestables en medio ácido, degradándose con facilidad. Los factores que influyen por la vía oral son el pH que se va modificando a lo largo del tubo digestivo, encontrando los valores más bajos en el estómago, aumentando a lo largo del intestino; el pH condiciona el grado de ionización, de manera que los xenobióticos que sean ácidos débiles se absorben mejor en el estómago, caso contrario a los xenobióticos que sean bases débiles que se absorberán mejor en el intestino.
- Sublingual y bucal: Es una absorción rápida para sustancias liposolubles.
- Transpulmonar: junto con la oral es la más importante sobre todo para contaminantes, se da a través del tracto respiratorio y de los alvéolos.
- Dérmica o cutánea: Los xenobióticos liposolubles son mejor absorbidos por este medio.
- Existen otras vías como la ocular y rectal siendo esta última la que se observa con menor frecuencia. La absorción a través del tracto gastrointestinal puede ser altamente dependiente de la afinidad a proteínas de transporte lipofílicas. Las proteínas de transporte pueden estar incluidas en la absorción activa (Ayrton y Morgan, 2001).

MECANISMOS DE ABSORCIÓN

De los mecanismos de absorción (Figura 1.3) el más simple es la difusión pasiva, todo lo que se necesita es un compuesto no polar lipofílico (aumentando su habilidad para atravesar una membrana lipídica) y un gradiente de concentración; siempre que la membrana sea

permeable a la sustancia, esta tiende a moverse de áreas de mayor a menor concentración. Por lo tanto, la mayoría de xenobióticos se someten a la absorción por esta vía.

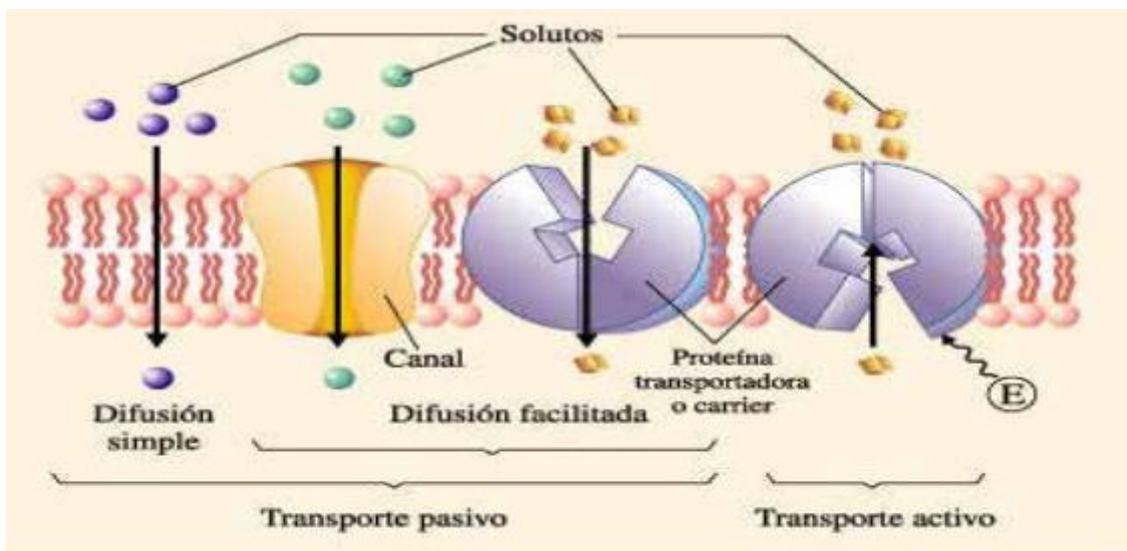


Figura 1.3. Mecanismo de absorción (Curtis y Barnes, 2000).

La difusión facilitada y el transporte activo permiten la absorción a través de la membrana, de agentes químicos que no son buenos candidatos para la absorción por difusión pasiva. Esto puede deberse a que son polares o no presentan la suficiente concentración para formar un buen gradiente. En la difusión facilitada, los “poros proteicos” permiten la transferencia de moléculas polares a través de la membrana, aunque también es requerido un gradiente de concentración. En el transporte activo, sin embargo, el movimiento de químicos polares puede ocurrir contra un gradiente de concentración, pero a costa de energía ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$). Ya que ambos, la difusión facilitada y el transporte activo utilizan proteínas de membrana, la abundancia de estas proteínas puede ser un factor limitante en la velocidad de absorción (Plant, 2003; Flanagan et al. 2007).

REABSORCIÓN DE TÓXICOS

La absorción de xenobióticos está regulada principalmente por difusión pasiva, ya que los ejemplos de aquellos que atraviesan las membranas biológicas por transporte activo son muy raros; ya que ésta vía de absorción, es exclusiva de aquellas moléculas biológicas endógenas como son los nutrimentos.

La difusión pasiva es la que regula el transporte de moléculas exógenas extrañas a través de las membranas de los tejidos del organismo; y se debe considerar que los alimentos son vehículos de estos xenobióticos, en los cuales también funciona este mecanismo de difusión. Cabe recordar, que los alimentos naturales o primarios están formados de tejidos celulares y que mientras no se rompa su integridad, el fenómeno de difusión pasivo sigue vigente en ellos, donde a mayor carácter lipofílico hay una mayor absorción y acumulación del agente xenobiótico. Con excepción de los tóxicos denominados naturales y que se encuentran en forma intrínseca en los alimentos, constituyendo parte integral de su masa celular. Los componentes exógenos llegan a los alimentos por contaminación normal o generada por la manipulación humana (Coon, 1974; Committe of Food Protection, 1976; Derache, 1990).

1.2.4 Tiempo de interacción de la sustancia tóxica. Relación dosis-respuesta.

La palabra “dosis” es la más comúnmente usada para referir la cantidad de un químico aplicado o introducido en un sistema biológico en periodo o unidad de tiempo, puede mencionarse de diversas formas, la más común es el peso del agente químico por unidad de peso del animal experimental dado en una sola ocasión (g/kg) o repetida diariamente (g/kg/día). Un total de dosis diaria puede ser dividida en varias dosis administradas en intervalos específicos (g/Kg/6 hr).

El objetivo fundamental de una evaluación dosis-respuesta es el obtener una relación matemática entre la cantidad de sustancia tóxica a la cual un organismo está expuesto y el riesgo de desarrollar una respuesta negativa a esa dosis. Los compuestos tóxicos pueden inducir efectos a través de mecanismos fisiológicos y metabólicos distintos, lo cual se ve reflejado en la forma que adquiere la relación dosis-respuesta (INE, 2010).

Tomando como base la forma de la curva dosis-respuesta, se pueden dividir a los compuestos tóxicos en dos categorías generales (Figura 1.1):

- a) Compuestos tóxicos sin umbral o punto a partir del cual se observa un efecto.
- b) Compuestos tóxicos con umbral o sin un punto claro donde inicie un efecto.

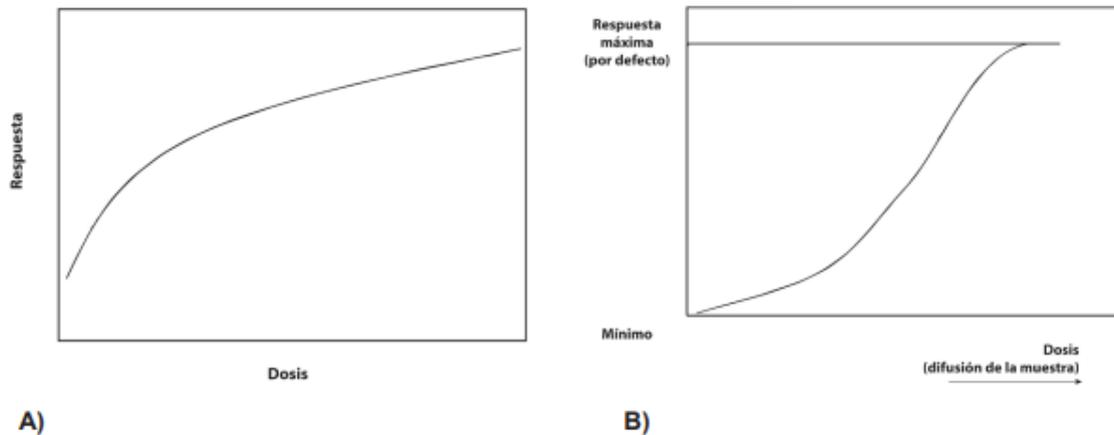


Figura 1.1. Gráficas de relación dosis-respuesta. a) Sin umbral; b) Con umbral (Repetto, 2009).

Si el agente químico es capaz de producir un efecto observable, tal como la muerte del organismo o un efecto del cual las células o animales se recuperan completamente en un periodo de tiempo. Se puede seleccionar la dosis o concentración de la sustancia química de manera que dicho efecto se produzca. Además, si este efecto se puede cuantificar, la experiencia mostrara que no todos los miembros del grupo responden a la misma dosis o concentración de la sustancia de una manera cuantitativamente idéntica. Algunos de los animales experimentan una respuesta intensa mientras que otros muestran una respuesta mínima para la misma dosis del agente. Además, si la dosis se escoge convenientemente, algunos animales o células podrían morir y otros sobrevivir. Es decir, lo que se ha considerado como una respuesta de todo o nada solo se aplica a un único miembro del grupo de ensayo, y con respecto al conjunto de todos los miembros del mismo se trata en realidad de una respuesta gradual. Estas desviaciones en las respuestas aparentemente uniforme de células animales a una concentración dada de una respuesta única pueden ser consideradas generalmente como una consecuencia de la variación biológica (Loomis y Hayes, 1996).

Si bien en un principio el carácter tóxico de una determinada sustancia era definido cualitativamente, no fue sino hasta el desarrollo de la toxicología cuantitativa, cuando se le asignó un carácter cuantitativo al efecto tóxico de cualquier sustancia química. De hecho, la intensidad de la respuesta biológica es proporcional a la dosis expuesta sobre el organismo; así, se ha podido deducir una correlación matemática que describe esta interacción.

En la realización de un experimento donde se quiere determinar la relación “dosis - respuesta” de un determinado xenobiótico sobre un definido organismo, se deben considerar como mínimo los siguientes factores:

- a) Selección del tipo de respuesta para ser monitoreada en términos cuantitativos.
- b) Definición del organismo de prueba (sistema biológico).
- c) Período de experimentación o duración del ensayo.
- d) Serie de dosis a probar: dosis simple (lo que generalmente implica un estudio de toxicidad aguda); dosis repetitiva a corto plazo (estudio subagudo); dosis repetitiva a largo plazo (toxicidad crónica).
- e) Vía de administración.

El tipo de relación “dosis - respuesta” es un concepto fundamental de la ciencia toxicológica; además, el entendimiento de esta relación es necesario para poder definir el intervalo entre la dosis inocua y la dosis tóxica de un determinado agente xenobiótico (Filov et al, 1973).

La respuesta de un organismo hacia un agente xenobiótico no varía únicamente con las diferentes especies animales (variabilidad interespecie); sino que ésta, normalmente también puede variar dentro de la misma especie (variabilidad intraespecie).

DOSIS LETAL 50 (DL50)

Un parámetro toxicológico de suma importancia para definir el grado de toxicidad de una sustancia lo constituye la denominada dosis letal media o 50 (DL50).

La Dosis Letal 50 hace referencia a aquella dosis de xenobiótico que causa la muerte del 50 % de los animales de prueba. La DL50 es un valor virtual obtenido estadísticamente. Se trata de un valor calculado que representa la mejor estimación de la dosis requerida para producir la muerte en el 50% de los animales y, por lo tanto, siempre va acompañada de algunos tipos de estimación del error del valor hallado, tal como su intervalo de confianza (Repetto, 2009).

En el cuadro 1.2.1. se tiene una clasificación del grado de toxicidad de un agente xenobiótico, en el cual se aprecia que sustancias con valores de DL50 menores de 1 mg/Kg

por vía oral de son sumamente tóxicas, y de las cuales podemos encontrar presentes en los alimentos.

CUADRO 1.2.1
Rango de toxicidad aguda (Deischmann and Gerarde, 1969)

DENOMINACIÓN	ADMINISTRACIÓN			Posible dosis oral letal a un hombre adulto
	DL ₅₀ Dosis oral única (rata)	DL ₅₀ Dosis cutánea única (conejo)	CL ₅₀ * Inhalación de vapor 4 horas (rata)	
Extremadamente tóxico	< 1 mg/Kg	< 5 mg/Kg	10	1 gota, 1 grumo
Altamente tóxico	1-50 mg/Kg	5-50 mg/Kg	10-100	1 cucharita (4 ml)
Moderadamente tóxico	50-500 mg/Kg	50-350 mg/Kg	100-1,000	30 g
Ligeramente tóxico	0.5-5 g/Kg	0.35-0.3 g/Kg	1,000-10,000	250 g
Prácticamente no tóxico	5-15 g/Kg	3-25 g/Kg	10,000-100,000	1 l
Relativamente inocuo	> 15 g/Kg	25 g/Kg	> 100,000	> 1 l

* Concentración letal media, expresada en ppm

RESPUESTA ACUMULATIVA.

En toxicología, se expresan los efectos de un tóxico en forma de porcentaje acumulativo respecto a la concentración del tóxico. Para esto, un grupo homogéneo de animales de prueba (por ejemplo, ratón), se les administra un compuesto a diferentes series de concentraciones y en base a una ruta preestablecida. Las dosis que se administren, deben ser tales, que no todos los animales mueran, ni que todos sobrevivan. Además, la dosis inicial debe ser lo suficientemente baja para que no manifieste ningún efecto adverso o que interfiera con la determinación. En grupos subsecuentes la dosis, se incrementa en base logarítmica o exponencial.

La dosis final, debe causar la muerte en todos los animales de prueba. Como ejemplo, se puede suponer que se parte de una dosis relativa de 1, se mide el efecto del compuesto

(puede ser la muerte o daño a un órgano). Como se tienen series de dosis, por cada una de ellas, se recomienda un subgrupo de 100 animales por cada nivel. Las dosis y las observaciones se repiten hasta lograr que se tenga la mayoría del daño acumulado en la población; como se manejan subgrupos, el número de casos positivos se puede expresar como 0/10, es decir que 0 animales de 10 presentaron el efecto, se suma el efecto por cada nivel para obtener el % del nivel. El concepto de acumulativo implica valorar el efecto global como si se estuviese suministrando en forma continua.

Si consideramos por otro lado, que puede haber diferentes niveles de toxicidad, es necesario entonces clasificar a los efectos toxicológicos en diferentes categorías, como lo demuestra el cuadro 1.2.3

CLASIFICACIÓN	COMPUESTO (alimento)	ANIMAL (Ruta)	DL ₅₀ (g/Kg)	REFERENCIA
Extremadamente Tóxico 1 mg/Kg	Toxina botulínica (tipo B) enlatados	Ratón (intravenosa)	2×10^{-12}	Lindner, 1978
	Tetradotoxina (pescado)	Rata (intraperitoneal)	10×10^{-6}	Lindner, 1978
Altamente tóxico 1 - 50 mg/Kg	Solanina (papa)	Ratón (intraperitoneal)	0,001 - 0,05	Committee on Food Protection, 1966

Moderadamente Tóxico 50 - 500 mg/Kg	Aglutininas (soya)	Rata (intraperitoneal)	0,05 - 0,5	Committee on Food Protection, 1966
Ligeramente Tóxico 0,5 - 5 g/Kg	Solanina	Rata (oral)	0,5 - 5	Committee on Food Protection, 1966
Prácticamente no Tóxico 5 - 15 g/Kg	Etanol	Ratón (oral)	may-15	Committee on Food Protection, 1966
Relativamente Inocuo > 15 g/Kg	Glutamato (comida China)	Ratón (oral)	> 15 (19.9)	IFT Expert Panel, 1980

Cuadro 1.2.3. Clasificación de toxicidad

CONCENTRACIÓN INHIBITORIA 50 (CI50)

Es la medida de eficacia de un xenobiótico para inhibir biológica o bioquímicamente un proceso. Esta medida cuantitativa indica que cantidad del compuesto particular o de la sustancia (inhibidor) es necesaria para inhibir un proceso biológico dado (o el componente de un proceso, es decir, enzima, célula, receptor celular o microorganismo), por la mitad (NCGC, 2008). La concentración de un compuesto necesaria para reducir el crecimiento celular en general, incluyendo células eucarióticas, en un 50% in vitro. Aunque a menudo se usa para denotar actividad antibacteriana en un cultivo (Bertrudis et al., 2005). Según la FDA, la CI50 representa la concentración de un xenobiótico que se requiere para lograr el 50% de la inhibición del proceso in vitro. La CI50 puede ser determinada construyendo la curva de la dosis-respuesta y examinando el efecto de diversas concentraciones del antagonista en invertir actividad del agonista (NCGC, 2008).

BIOMARCADORES

La relación dosis respuesta antes mencionada, es necesario ser considerada en la dosificación de un compuesto químico, la naturaleza de la respuesta a éste, y los factores que afecta dicha respuesta. Estas consideraciones también son importantes en el proceso de evaluación del riesgo a cualquier agente químico. La determinación de la exposición real

a cualquier sustancia química, la respuesta del organismo al químico y la susceptibilidad a los efectos tóxicos; son parámetros cruciales en toxicología. Los biomarcadores son herramientas útiles para medir dichos parámetros. Hay tres tipos: biomarcadores de exposición del organismo a la sustancia tóxica, biomarcadores de respuesta del organismo a la exposición, y biomarcadores de susceptibilidad del organismo al químico.

DISTRIBUCIÓN

La distribución se define como la llegada y disposición de un xenobiótico en los diferentes tejidos de un organismo. Es un proceso importante pues según su naturaleza, cada tejido puede recibir cantidades diferentes del xenobiótico, el cual se mantendrá en este sitio por tiempos variables. En síntesis, es el paso del xenobiótico a los diferentes compartimentos celulares (intracelular, extracelular e intersticial). La tasa de distribución a un tejido depende principalmente de dos factores: El flujo sanguíneo en el tejido y la facilidad con la que el xenobiótico atraviesa la membrana capilar y penetra las células del tejido (Plant, 2003; Armijo, 2010; Wallace, 2010).

La distribución de xenobióticos en el cuerpo es controlada por la permeabilidad a través de las membranas tisulares, el acceso a áreas especiales, como el SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de xenobióticos en estas áreas se realiza por difusión pasiva o por transporte activo. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atrapamiento (Ayrton y Morgan, 2001).

Todo ser viviente está protegido por diferentes barreras (membranas) contra el medio ambiente que lo rodea. Para que haya una reacción el compuesto tiene que ser transportado del exterior al interior. El transporte de un compuesto implica su exposición a diferentes partes del organismo, como, por ejemplo: riñón, hígado, glándulas sudoríparas, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, etc. Además, durante el transporte puede ser biotransformado, depositado (almacenado) o llegar a un sitio específico de acción (“locus”) causando alteraciones biológicas. (Figura 1.2.3.1).

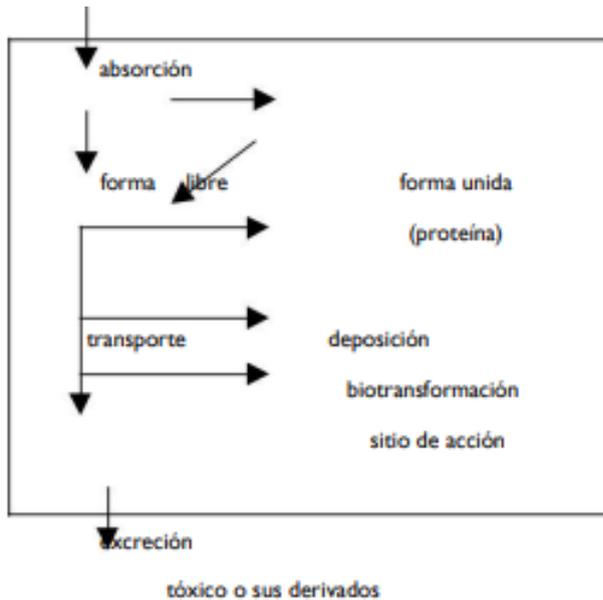


Figura 1.2.3.1. Transporte - contacto con el tóxico

Como ejemplo del diagrama anterior, se puede citar el caso de la aflatoxina, la cual puede reaccionar con aminoácidos. Mientras que la sacarina se excreta sin grandes modificaciones por el tracto gastrointestinal. El plomo por otro lado, se deposita en los huesos. El safrol se biotransforma en hidroxisafrol para ejercer su acción tumorigénica en hígado como sitio de acción. Cuando se estudia las posibles rutas que puede seguir un tóxico al ser ingerido, se considera que puede distribuirse a través del Ciclo Entero Hepático, para ser absorbido, distribuido o excretado (Figura 1.2.3.2).

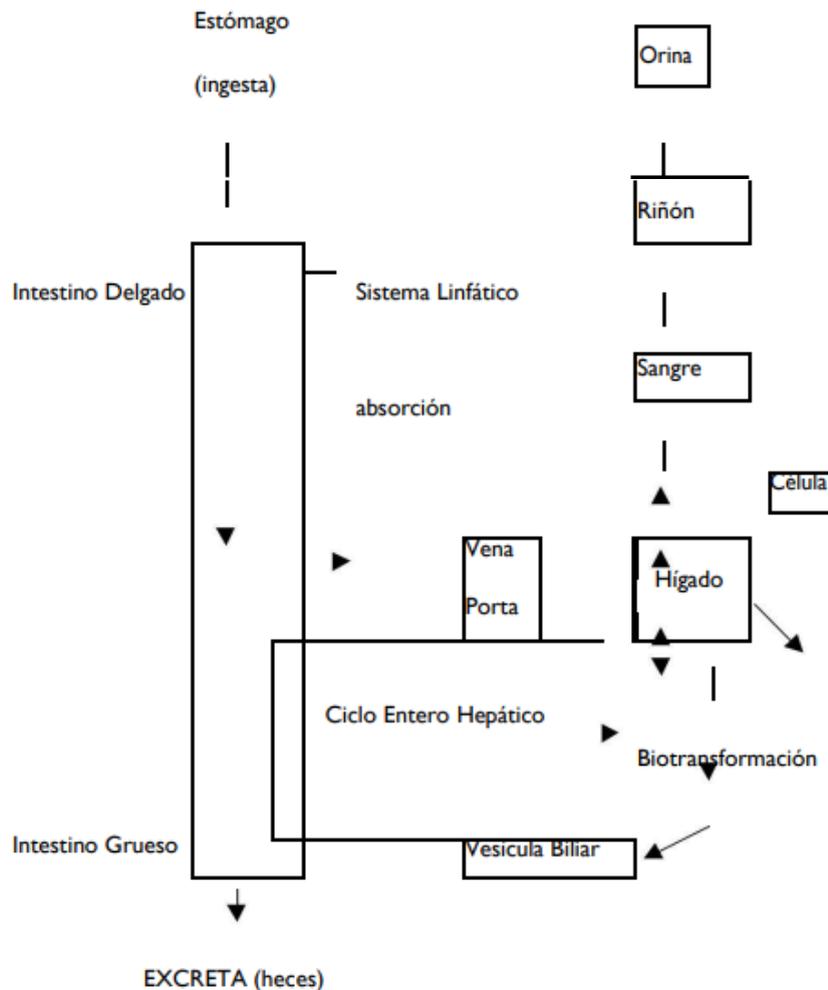


Figura 1.2.3.2. Distribución de un compuesto ingerido en las últimas etapas de la digestión (Adaptado de Lucas, 1994).

LA BARRERA HEMATOENCÉFALICA

La barrera hematoencéfalica (BHE) está localizada entre la sangre y el tejido cerebral y consiste principalmente de células capilares del endotelio cerebral. Es la menos permeable que hay en el organismo, solo pasaran moléculas muy pequeñas y liposolubles o aquellas que tengan un transportador específico (Velázquez et al., 2005). Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC. Como consecuencia, no hay ni filtración ni pinocitosis, por lo que los xenobióticos sólo pueden pasar por difusión pasiva (Ayrton y Morgan 2001; Flanagan et al., 2007; Armijo, 2010).

LA BARRERA PLACENTARIA

La placenta separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los xenobióticos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas, y entrar en los capilares fetales. Los xenobióticos pasan principalmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el xenobiótico difunde con dificultad. Cuando es muy lipofílico y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetal son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los xenobióticos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor (Velázquez et al., 2005; Flanagan et al., 2007; Armijo, 2010).

La placenta posee sistemas enzimáticos como la monoaminooxidasas y colinesterasas. Se considera la posibilidad de que en ella se metabolicen xenobióticos tóxicos dando lugar a metabolitos reactivos. En realidad, el hígado fetal y la placenta tienen capacidad metabolizadora y por eso los efectos en la madre como en el feto pueden ser diferentes (Velázquez et al., 2005).

Si se considera que el pH de ambos lados de una membrana es aproximadamente igual, entonces solo la forma no ionizada podrá atravesarla. Hay que tomar en cuenta, que las moléculas pasarán por difusión hacia la parte donde haya una menor concentración, hasta alcanzar un equilibrio. En el caso de que existan dos pH diferentes en ambos lados de una membrana, se creará un gradiente de concentración con respecto a la parte no ionizada. En mamíferos, este caso se presenta en dos lugares distintos: la superficie de la mucosa gastrointestinal (lo cual permite absorción) y en el volumen de los túbulos del riñón (lo que permite la excreción de electrolitos).

Hay que considerar que la concentración de un compuesto en su forma libre, también puede ser afectada por interacciones químicas con proteínas como el caso de gosispol o en el caso de reacciones inmunológicas.

METABOLISMO

El metabolismo es definido como la suma de todos los procesos físicos y químicos que sufren los constituyentes del cuerpo en organismos vivos. Incluye la incorporación y distribución en el organismo de los componentes químicos, los cambios (biotransformaciones sufridas) y la eliminación de los compuestos y sus metabolitos normales (Plant, 2003; Repetto, 2009).

Por su parte, catabolismo es el proceso de biotransformación de moléculas complejas a otras más simples, lo que proporciona a menudo energía biológicamente disponible. Lo contrario o antagónico, es decir, biotransformar para eliminar, es anabolismo. Cuando una sustancia extraña ingresa en el organismo, la biotransformación desempeña un importante papel en la reducción o en el incremento de posibles efectos tóxicos, de tal forma que, al igual que sustancias nocivas son desactivadas, o desprovistas de su capacidad lesiva, compuestos poco tóxicos pueden ser transformados en perniciosos, quizás estos sean luego eliminados después de un proceso desintoxicante (Repetto, 2009).

La actividad de las diferentes vías metabólicas determina la concentración efectiva del metabolismo activo en los lugares de acción. Múltiples factores endógenos (genéticos y fisiológicos) pueden modificar el metabolismo de sustancias extrañas y de este modo la intensidad de la respuesta, a la exposición (Figura 1.5) (Wallace, 2001)

DOSIS DONDE NO SE OBSERVA EFECTO ADVERSO.

En toxicología de alimentos lo que se pretende es prevenir el riesgo a un determinado agente xenobiótico por una ingesta repetitiva y a largo plazo; por consiguiente, los estudios que tienen validez, son aquellos de toxicidad crónica y en donde se monitorean los efectos tóxicos sutiles. Precisamente, de estudios de toxicidad crónica en animales de laboratorio, se puede obtener la dosis donde no se observa un determinado efecto dañino, que se conoce como DSEO (dosis sin efecto observable). Consiste en la dosis más alta del agente xenobiótico donde no se observa un efecto indeseado, para la especie más sensible.

Sobre el anterior índice (DSEO), en la literatura se pueden encontrar algunos índices equivalentes como: DMEO (dosis mínima de efecto observable), que corresponde al nivel

o dosis más baja en donde se presenta el efecto monitoreado; DMEAO (dosis mínima con efecto adverso observado), referido como la dosis más bajo en donde se presenta o manifiesta el efecto no deseado; DSE (dosis sin efecto) denominado como nivel o dosis donde no se presenta el efecto monitoreado. Este último es el más similar a la DSEO, ya que si el efecto monitoreado es el efecto adverso ambos serían equivalentes (Williams and Burson, 1985; Kotsonis et al, 1994). La DSEO se debe expresar en términos de mg de agente xenobiótico ingerido diariamente por Kg de peso corporal de la especie ensayada; o sea que las unidades serían las siguientes: $DSEO = \text{mg} / \text{Kg día}$.

Hay que recordar que para este tipo de valoraciones toxicológicas de “dosis - respuesta” , es necesario tomar en cuenta los factores inter e intraespecie y que los resultados pueden ser extrapolados hacia el humano. Con respecto a lo último se debe definir el denominado factor de seguridad.

FACTOR DE SEGURIDAD.

Para establecer los niveles de seguridad o tolerancia de un agente xenobiótico al cual el humano estará expuesto, y contemplando la variabilidad de la respuesta biológica, es necesario que el índice toxicológico sea con base al “factor de seguridad” . Algunos investigadores prefieren definirlo como un factor de incertidumbre, que toma en cuenta la variación inter e intraespecie. Con base a lo anterior un factor de 10 es frecuentemente usado como válido, cuando se cuenta con datos de exposición crónica en los propios humanos; lo anterior tiene como fin el considerar la variabilidad de respuesta entre los diferentes individuos (variación intraespecie) y proteger aquellos más susceptibles o hipersensibles (Hodgson and Guthrie, 1980; Williams and Burson, 1985; Klaassen et al, 1986). Cuando se dispone de datos de exposición crónica en animales de laboratorio, se usa el factor de seguridad (FS) de 100, ya que en este valor incluye la variación intraespecie (10); así, como la extrapolación de animales de laboratorio o humanos o sea variación interespecie (10). Por último, cabe mencionar que, en algunas ocasiones, se puede hacer uso de un factor de seguridad mayor de 100, lo cual se aplica cuando se cuenta con datos de exposición crónica del agente xenobiótico por analizar, pero que dicha información no es lo suficientemente completa o que los datos de que se dispone no han sido corroborados por diferentes grupos de investigación o agencias de salud internacionalmente reconocidas.

INGESTA O DOSIS DIARIA ADMISIBLE.

El concepto de dosis diaria admisible (DDA) o también denominada ingesta diaria admisible (IDA), se refiere a la expresión simplificada del conjunto de datos toxicológicos de que se dispone para un determinado agente xenobiótico. En sí la DDA corresponde a la cantidad de una sustancia que pueda ser ingerida diariamente por un individuo durante toda su vida, sin que le produzca un daño a la salud. Este nivel o dosis, es fijado generalmente por experimentación animal sobre toxicidad aguda y crónica (investigando actualmente efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos) y tomando preferentemente el valor de la dosis sin efecto observable (DSEO) para la especie más sensible. Se busca la cantidad máxima del xenobiótico que el animal más sensible pueda ingerir diariamente sin efecto nocivo. Sin embargo, para poderla extrapolar al humano se tiene que tomar en consideración el factor de seguridad (FS), que generalmente debe considerar la variación intraespecie e interespecie o sea el valor de 100 (Lewis Sr., 1989; Larry et al, 1990; Derache, 1990; Kotsonis et al, 1994).

Por consiguiente, la DDA es generalmente la centésima parte de la DSEO para el animal más sensible y se expresa en mg/Kg de peso corporal. Esta DDA nos permite con un alto grado de probabilidad, garantizar un bajo riesgo del xenobiótico en cuestión, pero nunca se podrá afirmar con absoluta certeza su inocuidad. (Cuadro 1.5.1).

Obtención de la DDA a partir de DSEO
<p>Dosis diaria admisible o ingesta diaria admisible</p> <p>DDA = DSEO / FS</p> <p>DSEO = dosis sin efecto observable (mg/Kg p.c.- día)</p> <p>FS = Factor de seguridad (10 cuando la DSEO es de la misma especie; 100 cuando es de otra especie; mayor de 100 cuando la DSEO es en otra especie y la información disponible no es concluyente). Esta medida es adimensional.</p>

p.c. = peso corporal

$$DDA = DSEO/100 = 1/100 \text{ DSEO (mg / Kg - día)}$$

Cuadro 1.5.1. Obtención de la DDA a partir de DSEO.

En el Cuadro 1.5.2. se presentan algunos valores de dosis diaria admisible (DDA) de aditivos, en donde se observa que en ocasiones se usa un valor mayor de 100 como factor de seguridad, indicando que los datos disponibles no son lo suficientemente confiables y es necesario dar un mayor margen de seguridad.

Valores de DDA a partir de DSEO en la especie más sensible (adaptado de Vettorazzi, 1981)					
ADITIVO	ESPECIE ANIMAL	TIEMPO DE ESTUDIO	DSEO (mg/kg-día)	FS	DDA (mg/kg-día)
Amaranto	Rata	64 semanas	150	200	0.75
Caramela	Rata	90 días	10,000	100	100
Clorofilina	Rata	2 años	1,500	100	15
Curcumina	Rata	420 días	250	2,500	0.1
Eritosina	Rata	2 años	250	100	2.5
Quinolina	Rata	2 años	50	100	0.5
Amarillo sunset	Perro	7 años	500	100	5.0
Riboflavina	Rata	3 generaciones	50	100	0.5

Cuadro 1.5.2. Valores de DDA a partir de DSEO en la especie más sensible (adaptado de Vettorazzi, 1981)

1.2.4.1 Límite máximo residual

Otro parámetro que está muy relacionado con los alimentos es el llamado límite máximo residual (LMR), que es de amplio uso en la aplicación en plaguicidas. Estos límites máximos residuales representan el contenido máximo residual de la sustancia analizada que se permite que esté presente en un determinado alimento o grupo de alimentos; y son el resultado de estudios experimentales de acuerdo a las “Buenas Prácticas Agrícolas” (BPA).

Mientras que la DDA es relativamente fácil de poder calcular a partir de los estudios toxicológicos; para el caso del establecimiento de los LMR es frecuentemente difícil de proponer una expresión puramente algebraica a partir de los datos de DDA. No obstante, lo anterior, el comité de expertos en plaguicidas de la FAO/OMS ha establecido una primera aproximación para realizar el cálculo del LMR para un determinado plaguicida a partir de los datos de la DDA respectiva, como se observa en el Cuadro 1.6.1 (Lu, 1973; Derache, 1990; Hayes and Lau, 1991).

Cálculo del MLR a partir del DDA

$$\text{LMR} = (1000 \text{ W} / \text{a}) \times \text{DDA}$$

Donde W = peso del individuo (Kg)

a = consumo promedio diario de los alimentos

DDA = Dosis diaria admisible (mg xenobiótico /Kg p.c. día)

Unidades del LMR:

$$\text{LMR} = (\text{Kg p.c./ g alimento día}) \times (\text{mg xenobiótico/ Kg p.c. día}) \times (1000 \text{ g alimento / Kg alimento}) = \text{mg xenobiótico / Kg de alimento} = \text{ppm}$$

Cuadro 1.6.1. Cálculo del MLR a partir del DDA

Cabe destacar el hecho de que determinar los LMR para plaguicidas es una tarea difícil y compleja, ya que además de contar con los valores de registro de un alimento o grupo de alimentos, la distribución del plaguicida no es uniforme; por ejemplo, en la papa el xenobiótico se encuentra mayoritariamente en la cáscara, la cual normalmente se elimina. Otro caso similar es el de los cítricos, en los cuales generalmente se elimina la parte externa de estos frutos y por consiguiente hay una disminución del plaguicida.

En el caso de la determinación del LMR en productos de origen animal, definitivamente los niveles detectables deben ser extremadamente bajos, ya que en estos alimentos la presencia de la mayoría de plaguicida es por contaminación secundaria y con los actuales plaguicidas biodegradables esto se acentúa aún más. Con base a lo antes mencionado, si observamos la fórmula para calcular el LMR, podríamos tomar como constante varios factores y poder tener ciertas categorías de factores de multiplicación de la DDA para fijar los límites máximos residuales.

1.2.5 Excreción del agente tóxico

Las vías urinaria y biliar son las principales vías de excreción de las sustancias extrañas. Ciertas sustancias se eliminan también parcialmente por el aire espirado, el sudor, la saliva, la leche y las secreciones gastrointestinales. La importancia relativa de las dos vías principales de eliminación (riñón y bilis) está íntimamente ligada a las transformaciones metabólicas que los xenobióticos experimentan. En general, estos procesos metabólicos liberan derivados cuyas propiedades fisicoquímicas favorecen una eliminación más rápida.

Son varios los factores endógenos que modifican la velocidad de excreción y, por tanto, la concentración del xenobiótico en su lugar de acción (Wallace, 2001).

VÍAS DE EXCRECIÓN

- **Excreción Renal:** Es la vía más importante de excreción de los xenobióticos, siendo particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se eliminen por el riñón. La cantidad final de un xenobiótico que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular. La filtración se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas (Flanagan et al., 2007; Armijo, 2010).
- **Excreción Biliar:** Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. Se eliminan principalmente por la bilis
- **Excreción intestinal:** Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan (Flanagan et al., 2007).
- **La excreción a la leche:** puede hacer que los xenobióticos lleguen al lactante y origine reacciones características y tóxicas. Los xenobióticos pasan a la leche sobre todo por difusión pasiva, por lo cual el cociente leche/ plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. La concentración en la leche depende también de la unión del xenobiótico a las proteínas y lípidos de la leche, y algunos xenobióticos pasan a la leche mediante transporte activo (Flanagan et al., 2007; Armijo, 2010).
- **La excreción salival:** es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del xenobiótico excretado por la saliva pasa al tubo

digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del xenobiótico en el plasma (Flanagan et al., 2007).

1.3 Índices toxicológicos

La toxicología cuantitativa ha tenido incidencia en los aspectos de evaluación de los tóxicos presentes en los alimentos. Con lo anterior se ha puesto en evidencia el aforismo de Paracelso: o el efecto dañino de un agente xenobiótico depende de la dosis ingerida. Con base en lo anterior, el factor crítico, no es el valor intrínseco de la toxicidad de un xenobiótico, sino el riesgo o peligro de uso en condiciones anormales. El “riesgo” es la posibilidad de que un agente xenobiótico pueda producir daños bajo condiciones específicas. Como ejemplo, una sustancia altamente tóxica, cuando se maneja en forma controlada previniendo su absorción más allá de su margen de seguridad, se dice que se está manejando con seguridad.

Consecuentemente, el término “seguridad” se refiere a la probabilidad de que el daño no se presente bajo condiciones específicas. Por último, podemos poner como ejemplo el caso contrario, o sea de una sustancia poco tóxica, pero que, al no tenerse un control adecuado de ésta, se puede presentar en una concentración alta en el medio o vehículo (alimento) que pueda llegar a ser de alto riesgo (Coon, 1974; Taylor and Scalan, 1989).

La aceptación de un riesgo es materia de una discusión mutidisciplinaria compleja, en donde también se deben tomar en cuenta los beneficios que se derivan de ingerir un determinado alimento, no obstante, la presencia de sustancias con un cierto potencial dañino. En toxicología de alimentos lo que se pretende es obtener el mínimo riesgo con el mayor beneficio, originando el concepto de “riesgo - beneficio”. Con respecto a lo anterior, lo ideal sería realizar las pruebas toxicológicas bajo las mismas condiciones bajo las cuales se pretende analizar el efecto toxicológico; no obstante, lo anterior es poco factible, ya que la mayor parte de los estudios de riesgo humano, se apoyan en datos experimentales obtenidos en animales.

Cuando se habla de agentes xenobióticos dispersos en la atmósfera o de compuestos volátiles, estamos implicando la vía pulmonar y en este caso se acostumbra definir el grado

de toxicidad de los compuestos por el índice de “concentración letal media” (CL50); que en este caso se definiría como la concentración del agente xenobiótico que se encuentra en el aire o agua (generalmente expresado en términos de ppm o mg/kg), que causa la muerte en el 50% de los animales de experimentación. Cuando se reporta un CL50 es indispensable anotar el tiempo de exposición (Repetto, 1981; Clayton and Clayton, 1991).

Siguiendo el enunciado de Paracelso, si bien una sustancia a una determinada dosis puede causar daños en la salud de un organismo; a otro nivel de absorción puede ser benéfica y de ahí se puede definir el denominado “índice terapéutico”.

El concepto de índice terapéutico fue introducido por Paul Enrich en 1913 y para su cálculo se requiere realizar un estudio de dosis-respuesta doble, donde se obtenga tanto la curva de efecto tóxico o letal y la del efecto benéfico que se quiere analizar

De acuerdo a lo anterior podemos tener una serie de curvas como la mostrada en la Figura 3.1.1, donde se requiere determinar el índice terapéutico (IT) (Timbrell, 1985; Williams and Burson, 1985; Klaassen et al, 1986.

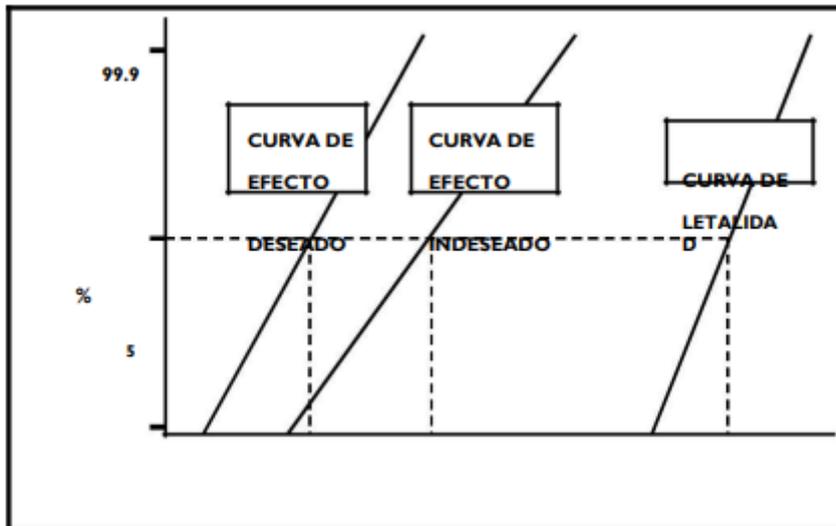


Figura 1.2.3.1. Comparación de la dosis efectiva (DE), dosis tóxica (DT) y dosis letal (DL) para un mismo agente xenobiótico.

Aunque el índice terapéutico (IT) se definió específicamente para la comparación entre sustancias con actividad biológica deseada, este concepto puede ser extrapolado a cualquier

otra área donde se quiera comparar la toxicidad entre dos sustancias químicas. Por ejemplo, en alimentos es importante distinguir el efecto benéfico de un aditivo respecto a un potencial daño que pueda causar su ingesta.

En sí, el IT se define como la relación o cociente entre las dosis tóxica o letal sobre la dosis deseada o benéfica (terapéutica), por lo que se tiene:

$$IT = D_{L50} / D_{E50} = \text{Índice Terapéutico o Benéfico}$$

D_{L50} = Dosis letal media del agente xenobiótico

D_{E50} = Dosis Efectiva media del mismo xenobiótico.

El índice terapéutico tiene la importancia de que puede ser comparativo y a medida que el valor sea mayor, indica que hay un menor riesgo de su uso, ya que indica que el efecto tóxico y benéfico están más separados entre sí. Sin embargo, cuando se trabaja sustancias con alto grado de toxicidad, es conveniente manejar el denominado Margen de Seguridad (MS), ya que éste, en lugar de realizar una comparación puntual entre las curvas de toxicidad y del efecto benéfico, compara el comportamiento de ambas (o sea la pendiente de la representación lineal) (Timbrell, 1985; Klaassen et al, 1986). Para poder obtener el MS es necesario poder determinar tanto la dosis efectiva 99 (D_{E99}); así como la dosis no deseable o tóxica 1 (D_{T1} o D_{L1}), y por lo tanto su cálculo es como sigue:

$$MS = D_{L1} / D_{E99} = \text{Margen de seguridad}$$

D_{L1} = dosis letal para el 1% de la población de ensayo

D_{E99} = dosis benéfica o terapéutica para el 99% de la población de ensayo

Contando con los índices anteriores, se está en la posibilidad de relacionar aquellas sustancias que tengan mejores valores ya sea de IT ó MS.

Otro índice importante en toxicología de tipo ambiental y específicamente laboral, lo constituye la “ Concentración Umbral Límite” (CUL), que corresponde al valor promedio de la concentración máxima de un agente tóxico, que puede ser permitido en relación al peso y tiempo de exposición laboral; es decir, es la concentración a la cual se supone que

un trabajador puede permanecer durante 8 horas diarias por 5 días a la semana, sin que se manifieste un daño a la salud por un período relativamente largo. (Irving, 1984; Ballantyne et al, 1993).

UNIDAD II EVALUACION DE LA SEGURIDAD DE SUSTANCIAS EN LOS ALIMENTOS Y EN EL AMBIENTE

2.1 Alergias alimentarias

Una alergia alimentaria es una reacción del sistema inmunitario que ocurre poco después de haber ingerido un determinado alimento. Incluso una pequeña cantidad del alimento que causa la alergia puede ocasionar signos y síntomas, como problemas digestivos, urticaria o inflamación de las vías respiratorias. En algunos casos, una alergia alimentaria puede ocasionar síntomas graves o, incluso, una reacción que puede poner en riesgo la vida, llamada anafilaxia.

Se calcula que la alergia alimentaria afecta al 8 por ciento de los niños menores de 5 años y hasta al 4 por ciento de los adultos. A pesar de que no existe cura, algunos niños superan sus alergias alimentarias cuando crecen.

La alergia alimentaria puede fácilmente confundirse con una reacción mucho más frecuente llamada intolerancia alimentaria. Si bien es molesta, la intolerancia alimentaria es una afección de menor gravedad que no involucra al sistema inmunitario.

Para algunas personas, una alergia a un alimento específico puede resultar molesto, pero no grave. Para otras personas, una reacción alérgica a un alimento puede ser aterradora e, incluso, poner en riesgo su vida. Los síntomas de una alergia alimentaria normalmente se manifiestan de unos minutos a dos horas después de ingerir el alimento en cuestión. En raras ocasiones, los síntomas pueden aparecer varias horas más tarde.

Los signos y síntomas de alergia alimentaria más comunes incluyen los siguientes:

- Hormigueo o picor en la boca
- Urticaria, comezón o eccema
- Hinchazón de los labios, la cara, la lengua y la garganta o de otras partes del cuerpo
- Sibilancias, congestión nasal o dificultad para respirar

- Dolor abdominal, diarrea, náuseas o vómitos
- Mareos, aturdimiento o desmayos

ANAFILAXIA

En algunas personas, una alergia alimentaria puede causar una reacción alérgica grave llamada anafilaxia. Esto puede ocasionar signos y síntomas que pueden poner en riesgo la vida, entre ellos:

- Constricción y opresión de las vías respiratorias
- Inflamación o sensación de un nudo en la garganta que dificulta la respiración
- Choque debido a un descenso abrupto de la presión arterial
- Taquicardia
- Mareos, aturdimiento o pérdida del conocimiento

La anafilaxia se define clásicamente como la afectación sistémica de dos o más órganos simultáneamente. Los últimos documentos de la EAACI y la AAAI definen anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad grave que pone en riesgo la vida, independientemente de si presenta o no hipotensión arterial. De hecho, los síntomas respiratorios graves aislados (afonía, tos repetitiva, dificultad para hablar, sibilantes), sin afectación de ningún otro órgano, en relación con la ingesta de un alimento sospecho, debe considerarse y tratarse como una anafilaxia. La alergia a alimentos es la causa más frecuente de anafilaxia. Es importante identificarla, porque iniciar un tratamiento precoz marca el pronóstico.

En casos de anafilaxia, el tratamiento urgente es fundamental. Si no se trata, la anafilaxia puede causar un coma o incluso la muerte.

CAUSAS

Cuando tienes una alergia alimentaria, tu sistema inmunitario identifica erróneamente un alimento específico o una sustancia en los alimentos como algo dañino. En respuesta, el sistema inmunitario hace que las células liberen un anticuerpo conocido como inmunoglobulina E (IgE) para neutralizar el alimento o la sustancia alimenticia que causa la alergia (el alérgeno).

La próxima vez que consumas incluso la cantidad más pequeña de ese alimento, los anticuerpos IgE la detectarán y le indicarán al sistema inmunitario que libere una sustancia química llamada histamina, así como otras sustancias químicas, en el torrente sanguíneo. Estas sustancias químicas causan síntomas de alergia.

La mayoría de las alergias alimentarias se desencadenan a causa de ciertas proteínas presentes en los siguientes alimentos:

- Mariscos crustáceos, como camarones, langosta y cangrejo
- Cacahuates
- Frutos secos, como nueces y almendras
- Pescado
- Huevos de gallina
- Leche de vaca
- Trigo
- Soya
- Miel

SÍNDROME DE ALERGIA AL POLEN ALIMENTARIO

También conocido como síndrome de alergia oral, el síndrome de alergia al polen alimentario afecta a muchas personas con rinitis alérgica. En esta afección, ciertas frutas y verduras frescas o frutos secos y especias pueden desencadenar una reacción alérgica que causa cosquilleo o picazón en la boca. En casos graves, la reacción produce inflamación de la garganta o incluso anafilaxia.

Las proteínas en ciertas frutas, verduras, frutos secos y especias causan la reacción porque son similares a las proteínas causantes de alergias que se encuentran en ciertos tipos de polen. Este es un ejemplo de reactividad cruzada.

Los síntomas suelen desencadenarse al comer estos alimentos cuando están frescos y sin cocinar. Sin embargo, si se cocinan, los síntomas pueden ser menos graves.

La siguiente tabla muestra las frutas, verduras, frutos secos y especias concretos que pueden causar el síndrome de alergia al polen alimentario en personas que son alérgicas a diferentes tipos de polen.

Reactividad cruzada

Si eres alérgico a:	Polen de abedul	Polen de ambrosía	Hierbas	Polen de artemisa
También es posible que tengas una reacción a	<ul style="list-style-type: none"> - Almondas - Manzana - Chabacano - Zanahoria - Apio - Cereza - Avellana - Durazno - Cacahuate - Pera - Ciruela - Papas crudas - Semillas de soya - Algunas hierbas y especias (anís, cilantro, hinojo, perejil) 	<ul style="list-style-type: none"> - Plátanos - Pepino - Melones - Sandía - Zuquini (calabacín) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kiwi - Melones - Sandía - Naranja - Cacahuate - Tomates - Papa blanca - Zuquini (calabacín) 	<ul style="list-style-type: none"> - Manzanas - Pimiento morrón - Brócoli - Repollo - Zanahorias - Coliflor - Apio - Ajo - Cebolla - Durazno - Algunas hierbas y especias (anís, pimienta negra, cilantro, hinojo, mostaza, perejil)

INTOLERANCIA ALIMENTARIA Y OTRAS REACCIONES

La intolerancia alimentaria o una reacción a alguna otra sustancia que hayas comido pueden causar los mismos signos y síntomas que la alergia alimentaria, como náuseas, vómitos, calambres y diarrea.

Según el tipo de intolerancia alimentaria que tengas, tal vez puedas comer pequeñas cantidades de los alimentos problemáticos sin tener una reacción. Por el contrario, si tienes una verdadera alergia alimentaria, incluso una cantidad diminuta del alimento en cuestión puede desencadenar una reacción alérgica.

Uno de los aspectos engañosos del diagnóstico de la intolerancia alimentaria es que algunas personas no son sensibles al alimento en sí, sino a una sustancia o ingrediente utilizado para su preparación.

Algunas afecciones frecuentes que pueden ocasionar síntomas que se confunden con una alergia alimentaria son las siguientes:

- **Ausencia de una enzima en particular necesaria para digerir un alimento por completo.** Es posible que no tengas las cantidades adecuadas de algunas enzimas necesarias para digerir ciertos alimentos. Una cantidad insuficiente de la enzima lactasa, por ejemplo, reduce la capacidad para digerir la lactosa, el hidrato de carbono principal de los productos lácteos. La intolerancia a la lactosa puede causar inflamación, calambres, diarrea y gases en exceso.
- **Intoxicación alimentaria.** A veces, la intoxicación alimentaria puede ser similar a una reacción alérgica. Las bacterias del atún y de otros pescados en mal estado también pueden tener una toxina que desencadena reacciones dañinas.
- **Sensibilidad a ciertos aditivos alimentarios.** Algunas personas tienen reacciones digestivas y otros síntomas después de comer ciertos aditivos alimentarios. Por ejemplo, los sulfitos utilizados para preservar las frutas secas, los alimentos enlatados y el vino pueden desencadenar ataques de asma en personas sensibles a los aditivos alimentarios.
- **Intoxicación por histamina.** Ciertos pescados, como el atún, cuando no se refrigeran de forma adecuada y contienen grandes cantidades de bacterias podrían también contener altos niveles de histamina que desencadenan síntomas similares a los de la alergia alimentaria. En lugar de una reacción alérgica, esto se conoce como intoxicación por histamina o intoxicación escombroides.
- **Enfermedad celíaca.** Si bien, a veces, se hace referencia a la enfermedad celíaca como una alergia al gluten, esta no resulta en anafilaxia. Al igual que la alergia alimentaria, la enfermedad celíaca supone una respuesta del sistema inmunitario, pero esta es una reacción única que es más compleja que una simple alergia alimentaria.

Esta afección crónica del sistema digestivo se dispara con la ingesta de gluten, una proteína presente en el pan, las pastas, las galletas, dulces y muchos otros alimentos que contienen trigo, cebada o centeno.

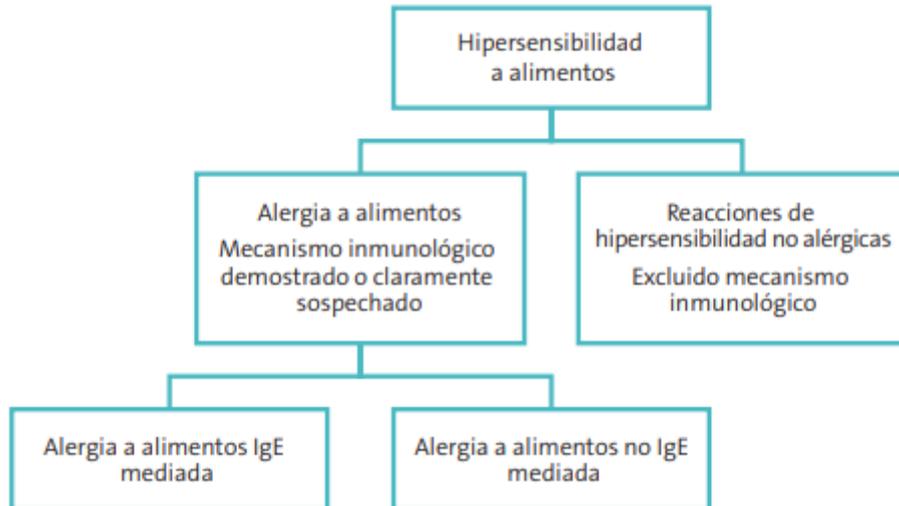
Si eres celíaco y comes alimentos que contienen gluten, ocurre una reacción del sistema inmunitario que ocasiona daños en la superficie del intestino delgado, lo que produce una incapacidad para absorber ciertos nutrientes.

FACTORES DE RIESGO

Algunos factores de riesgo de alergia alimentaria incluyen los siguientes:

- **Antecedentes familiares.** Si en tu familia son frecuentes el asma, el eccema, la urticaria o las alergias como la rinitis alérgica, tendrás un mayor riesgo de alergia alimentaria.
- **Otras alergias.** Si ya eres alérgico a algún alimento en particular, es posible que tengas un mayor riesgo de ser alérgico a otro. Asimismo, si ya tienes otros tipos de reacciones alérgicas, como rinitis alérgica o eccema, tu riesgo de padecer alergia alimentaria será mayor.
- **Edad.** Las alergias alimentarias son más comunes en niños, especialmente en bebés y niños de uno a dos años. A medida que los niños crecen, sus aparatos digestivos maduran y es menos probable que sus cuerpos absorban alimentos o ingredientes que desencadenen alergias. Por suerte, los niños generalmente superan las alergias a la leche, la soja, el trigo y los huevos cuando crecen. Las alergias graves y las alergias a los frutos secos y a los mariscos suelen ser de por vida.
- **Asma.** El asma y las alergias alimentarias generalmente se manifiestan juntas. En estos casos, es probable que los síntomas de ambas, tanto de las alergias alimentarias como del asma, sean graves.

A continuación, se presenta la clasificación de alergias alimentarias



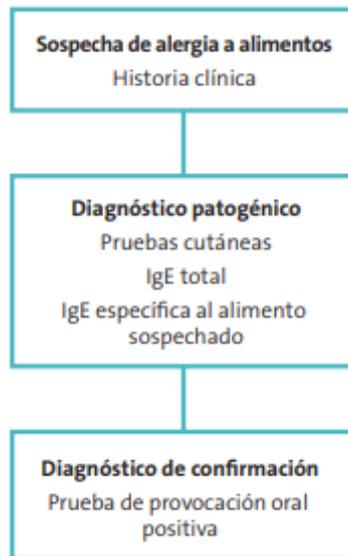
2.1.1 Alergia mediada por IgE

IgE es la abreviatura de inmunoglobulina E, un anticuerpo que forma parte del sistema inmunitario del cuerpo (el sistema que protege al cuerpo de bacterias/virus invasores y otros materiales extraños) presente en el torrente sanguíneo. La alergia alimentaria mediada por IgE se refiere a un tipo específico de reacción inflamatoria inmunitaria de hipersensibilidad de tipo inmediato anormal, generalmente a proteínas alimentarias.

La alergia a alimentos mediada por IgE se produce por un fallo en los mecanismos de tolerancia inmunológica.

En alergia a alimentos, hay que tener presente que en determinadas personas es necesaria la presencia de cofactores para que suceda una reacción alérgica. Estos cofactores pueden ser ejercicio físico, infecciones víricas, fiebre, antiinflamatorios no esteroideos, estrés o alcohol. Para que suceda la reacción alérgica, es preciso que el individuo sea alérgico a un alimento y que lo ingiera junto con la presencia del cofactor.

A continuación, se presenta el algoritmo de diagnóstico de la alergia de alimentos



La causa de la alergia mediada por IgE es muy compleja: en resumen, el cuerpo reconoce una proteína en los alimentos como extraña y produce IgE para combatirla. La IgE producida se asienta en una célula y, en la próxima exposición a la proteína, hará que la célula se rompa y libere sustancias químicas (como histamina) que causan los signos/síntomas observados. Tanto los factores genéticos como los ambientales parecen ser importantes.

Los síntomas generalmente ocurren dentro de los 30 minutos de la ingestión (pueden comenzar hasta 2 horas después) y generalmente son leves.

Los signos/síntomas frecuentes de leves a moderados incluyen una o más ronchas, ojos rojos y con comezón, goteo o congestión nasal, sibilancias, vómitos y diarrea. En algunos casos, los síntomas pueden ser graves (anafilaxis, una reacción grave en todo el cuerpo) e incluyen dificultad para respirar, hinchazón de la garganta, hinchazón de la lengua, pulso débil, dificultad para tragar y pérdida del conocimiento.

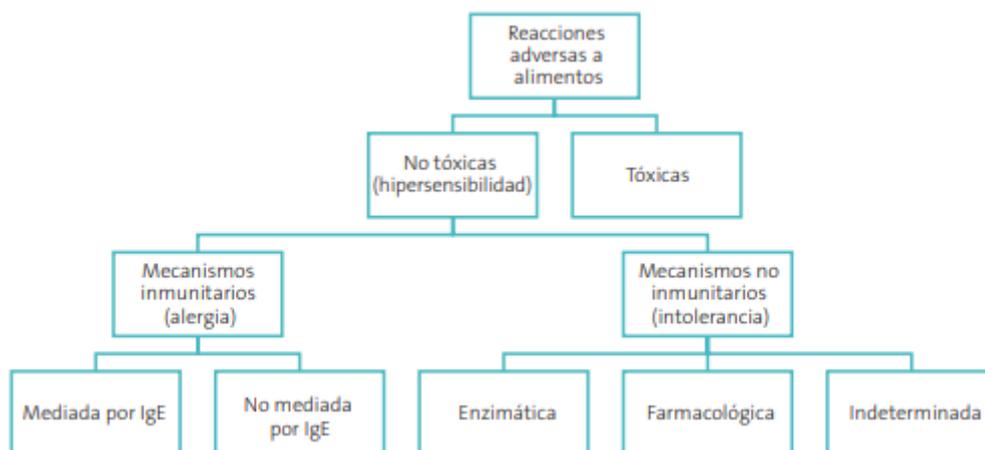
2.1.2 Alergia no mediada por IgE

La alergia alimentaria no mediada por IgE es una patología de elevada prevalencia en la población infantil, estimándose que hasta un 60% de los casos de alergia a las proteínas de leche de vaca (PLV) estarían producidos por mecanismos no mediados por IgE. Aunque el alimento más frecuentemente implicado es la leche, en nuestro medio, otros alimentos relacionados son la soja, el pescado, el huevo y el arroz, entre otros. La sintomatología es de aparición tardía y predominantemente digestiva, existiendo tres entidades bien definidas:

la proctocolitis, la enteropatía y la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES). Una historia clínica detallada y la prueba de exclusión-provocación son las únicas herramientas disponibles para diagnosticar una alergia alimentaria no mediada por IgE. Por este motivo, al tratarse de entidades de diagnóstico clínico, el profesional de la salud debe ser capaz de identificarlas en los pacientes con síntomas digestivos compatibles y conocer los criterios de derivación al alergólogo, para así evitar las complicaciones que pueden llegar a derivarse.

Aunque las más conocidas son las reacciones mediadas por IgE, las reacciones inmunes pueden ser también no mediadas por IgE o incluso una mezcla de ambas.

A continuación, se presenta la clasificación de reacciones adversas a los alimentos (EAACI)



En el siguiente cuadro se presenta las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos y diagnóstico correspondiente, en función del mecanismo inmune implicado en su patogénesis.

Mecanismo inmunológico	Cuadros clínicos	Pruebas diagnósticas
IgE mediadas	Cutáneo-mucosos: urticaria, angioedema Digestivos: vómitos, diarrea, síndrome de alergia oral Respiratorios: rinoconjuntivitis, broncoespasmo, edema laríngeo Circulatorios: shock anafiláctico	Pruebas cutáneas (<i>prick test</i>) IgE sérica específica (RAST, CAP) Prueba de exposición oral
No IgE mediadas (mecanismo celular)	Enterocolitis por proteínas alimentarias Enteropatía inducida por proteínas de la dieta Proctocolitis alérgica	Pruebas de eliminación y reexposición oral Valorar estudios endoscópicos (es el diagnóstico definitivo)
Mixtas (IgE/células)	Dermatitis atópica	Pruebas cutáneas, IgE específica y pruebas de eliminación reexposición oral
	Esofagitis y gastroenteritis eosinofílica	Endoscopia y biopsia, pruebas cutáneas, IgE específica y pruebas de eliminación reexposición oral

Las reacciones mediadas por IgE (de hipersensibilidad inmediata o tipo I) se caracterizan por un comienzo rápido de los síntomas, en las 2 horas siguientes a la exposición al alimento (lo más frecuente es que debuten en los primeros 20 minutos) y la sintomatología afecta principalmente a piel, aparato respiratorio y gastrointestinal. Por el contrario, en las no mediadas por IgE (generalmente de hipersensibilidad tipo IV o celular T-mecanismo no claramente definido), el inicio de los síntomas suele ser retardado y aparecen pasadas las 2 horas o incluso días después de la ingesta del alérgeno. Los cuadros más habituales son digestivos y, aunque existen entidades bien definidas como la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), la proctocolitis alérgica o las enteropatías, en muchos casos se presentan como cuadros más inespecíficos que afectan a lactantes en las primeras semanas de vida (reflujo gastroesofágico [RGE], cólico y estreñimiento característicamente no respondedor a medidas o tratamientos habituales).

El aumento de incidencia y la diversidad de formas de presentación han convertido a la alergia no mediada por IgE en objeto de numerosos trabajos y publicaciones de los últimos años.

Aunque existen otras manifestaciones de tipo no mediado por IgE, en las próximas líneas nos centraremos en las tres principales gastroenteropatías bien definidas derivadas de esta reacción retardada o crónica: la proctocolitis alérgica, la enterocolitis y la enteropatía por proteínas alimentarias.

PROCTOCOLITIS ALÉRGICA

La proctocolitis alérgica fue descrita por primera vez por Rubin en 19405. Se caracteriza por cambios inflamatorios en colon y recto, secundarios a la reacción inmunitaria que se desencadena por la ingestión de proteínas extrañas. No existen datos concretos de prevalencia, pero algunas series la relacionan con el 60% de los cuadros de sangrado rectal en lactantes.

El tratamiento de la proctocolitis consiste en la retirada de las proteínas bajo sospecha o dieta de exclusión (generalmente PLV) durante 2 semanas.

Estas medidas de tratamiento son solo temporales, ya que debemos recordar que la proctocolitis es una patología benigna y transitoria en la que la mayoría de los niños pueden realizar dieta libre a partir del año de vida. Las recomendaciones más actuales optan por la introducción paulatina del alimento implicado en el domicilio, tras realizar dieta de exclusión durante el periodo de tiempo comentado, para comprobar si existe resolución de la clínica. En caso de persistencia, se prolonga la dieta, realizando nuevos intentos de reintroducción de forma periódica, cada 3-6 meses.

ENTEROCOLITIS POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS

Aunque cualquier alimento puede desencadenar los síntomas, los más frecuentemente implicados son la leche de vaca, la soja, los cereales (arroz, avena), el huevo y el pescado. No obstante, existen unas diferencias geográficas significativas, en relación a los hábitos dietéticos de cada país, entre otros posibles factores; así en España e Italia las FPIES por pescado son frecuentes, a diferencia del resto de países del mundo, en que son mucho menos frecuentes.

El cuadro clínico típico es la forma aguda, y consiste en vómitos profusos que suelen acompañarse de palidez y letargia y que aparecen de forma retardada a la ingestión del alimento (habitualmente unas 2 horas después). En los casos más graves puede derivar en deshidratación o incluso shock hipovolémico, por lo que lo prioritario en estos pacientes es restablecer los niveles de hidratación. Algunos pacientes presentan diarrea acuosa de inicio en las 5-10 horas siguientes a la ingesta y que habitualmente se resuelve en un plazo de 24 horas.

ENTEROPATÍA POR PROTEÍNAS DE LA DIETA

La enteropatía inducida por proteínas alimentarias se presenta como un cuadro de diarrea crónica profusa que aparece semanas después de la introducción del alimento en la dieta. Afecta en su mayoría a lactantes menores de un año.

Más de la mitad de los casos presentan estancamiento ponderal, distensión abdominal, y malabsorción intestinal. Aunque el cuadro suele establecerse de forma gradual, en algunos pacientes puede simular una gastroenteritis aguda que se complica con diarrea persistente secundaria a malabsorción de lactosa y que produce náuseas, vómitos esporádicos y anorexia. Por tanto, puede ser complicado distinguir la enteropatía del síndrome posenteritis, porque además la enteropatía puede desencadenarse tras una GEA.

2.2 Intolerancia alimentaria

La intolerancia alimentaria es la reacción adversa del organismo ante la ingesta de determinados alimentos, aditivos y conservantes que provocan en el sistema inmunológico la formación de anticuerpos frente a proteínas de determinadas sustancias alimentarias.

La intolerancia alimentaria no es lo mismo que la alergia alimentaria. Esta última desencadena una reacción mucho más acelerada en el sistema inmunológico y peligroso para la salud. Las alergias alimentarias provocan urticaria, eczemas, hinchazón y dificultad para respirar, por lo que es urgente buscar ayuda médica urgente ya que en esos casos la vida del paciente corre grave peligro.

Los síntomas o manifestaciones orgánicas que suelen provocar son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, dificultad para deglutir, fatiga, acné u otros problemas en la piel.

Cualquier alimento puede causar intolerancia alimentaria. Algunos de los alimentos más comunes que provocan intolerancia alimentaria son: los huevos, el pescado, la leche, los frutos secos, el marisco, la soja, el gluten y algunas harinas y levaduras.

Ante cualquier tipo de intolerancia alimentaria se debe consultar a un médico para detectar qué alimento o alimentos provocan esas reacciones. El tratamiento suele consistir en el

seguimiento de una dieta en la que se evite el consumo de la sustancia o sustancias que provoca el problema.

2.3 Sensibilidad alimentaria

Cuando una persona tiene una sensibilidad alimentaria, su cuerpo no puede digerir bien un alimento específico o causa malestar en el aparato digestivo. Los síntomas de una sensibilidad alimentaria se limitan principalmente a problemas digestivos como dolor abdominal, náuseas, gases y diarrea.

La sensibilidad alimentaria ocurre con mayor frecuencia e lactantes o infantes preescolares, aunque se puede presentar en cualquier etapa de la vida. Los síntomas y signos que se producen son menores que en una intolerancia alimentaria y generalmente involucran únicamente al aparato gastrointestinal.

2.4 Farmacocinética

La mayor parte de los compuestos químicos, potencialmente tóxicos, se encuentran en el ambiente general y donde los humanos llevan a cabo sus actividades cotidianas: el lugar de trabajo, el hogar y aún los sitios de recreo. Por esta razón a estos compuestos se les ha llamado xenobióticos. Para que el proceso de intoxicación ocurra, es necesario que penetren en el organismo y que interactúen, a nivel molecular, con los sistemas biológicos. Los pasos que en general sigue este proceso están bien definidos y su conocimiento da al médico las bases racionales para el estudio de las intoxicaciones. Dos hechos son fundamentales:

- La forma como el organismo actúa sobre éstos compuestos (Toxicocinética-farmacocinética)
- La forma como ellos actúan sobre el organismo (Toxicodinámica-farmacodinámica)

La farmacocinética estudia los cambios que ocurren a través del tiempo en la absorción, distribución y eliminación de toda sustancia extraña al organismo. De manera genérica cuando las sustancias xenobioticas es además un toxico al estudio de su cinética en el organismo se le denomina toxicocinética.

En un estudio farmacocinética se supone al organismo como un sistema de comportamiento interconectados entre sí a través de la sangre circulante, de tal manera que los cambios temporales en la concentración sanguínea o plasmática de la sustancia permiten inferir las variaciones correspondientes en los tejidos y excretas. La farmacocinética busca relacionar los datos cinéticos con los efectos producidos por la sustancia. El conocimiento de la cinética de una sustancia en un organismo permite comparar, explorar y predecir su comportamiento en el organismo; además, en la toxicología clínica este conocimiento es útil en el diagnóstico de una intoxicación.

2.5 Farmacodinamia

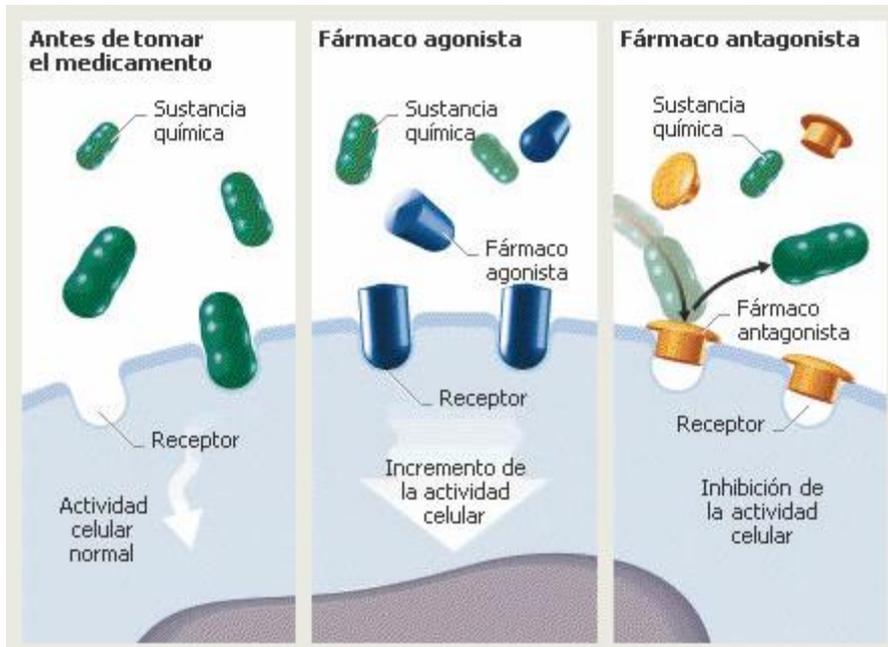
La farmacodinámica puede definirse, en pocas palabras, como la acción que ejerce el fármaco sobre el organismo. Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macrocelulares del organismo. Estas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello se inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción al fármaco.

No se puede hablar de farmacodinámica sin hacer referencia a los receptores. Los receptores son estructuras celulares que tienen una finalidad concreta y que son activados en su actuación por distintas sustancias, tanto naturales como externas al organismo (fármacos). Por tanto, los medicamentos o fármacos nunca crean efectos nuevos en el organismo, si no que se limitan a potenciar o inhibir efectos ya existentes. Dicho de otra manera, los fármacos no crean efectos, sino que modulan funciones de nuestro cuerpo a través de la afinidad y de la existencia o no de actividad intrínseca de los mismos con los receptores.

En este sentido, y en relación con los receptores, los fármacos pueden clasificarse en agonistas, que producen un efecto combinándose y estimulando al receptor y los antagonistas cuyo efecto farmacológico bloque al receptor, y por lo tanto es capaz de reducir o eliminar por completo el efecto de los agonistas. En todo caso, conviene recordar que hay varios parámetros que modificarán la acción concreta de un fármaco, como pueden ser:

– Fisiológicos: edad, sexo, raza, genética, peso corporal, etc.

- Patológicos: estrés, factores endocrinos, insuficiencia renal, cardiopatías, etc.
- Farmacológicos: dosis, vías de administración, posología, tolerancia, etc.
- Ambientales: condiciones meteorológicas, fenómenos de toxicidad de grupo, etc.



2.6 Tipos de toxicidad

La toxicidad puede definirse, en general, como la capacidad de una sustancia para causar daño o provocar la muerte.

Según su origen, podemos clasificar los tóxicos alimentarios en:

- Endógenos o propios del alimento. Son las sustancias que se encuentran presentes de modo natural en los alimentos o se generan en la evolución natural de los mismos. La toxicidad natural de los alimentos procede de toxinas animales o vegetales, o la contaminación de los alimentos por micotoxinas (hongos).
- Exógenos o ajenos al alimento. Todos los que no se encuentran en el alimento de un modo natural. Se incluyen compuestos muy diferentes: componentes añadidos al alimento, sustancias que se originan por la aplicación de la tecnología industrial o la contaminación ambiental y los derivados de interacciones entre el xenobiótico (cualquier sustancia exógena o extraña) y el organismo del sujeto (por ejemplo,

medicamentos, etc.). Son de especial interés la presencia de plaguicidas o metales pesados que se pueden acumular en cultivos y ganados contaminándolos.

Entre los tóxicos exógenos se incluyen aquellos formados durante el procesado, la preparación o el almacenamiento de los alimentos, como:

- a) Los tóxicos piroorgánicos derivados de las técnicas de ahumado o de cocción directa al fuego o sobre brasas.
- b) Los derivados de la oxidación de grasas y aceites, los procedentes del pardeamiento de Maillard.
- c) La toxicidad incorporada a través de los procesos de conservación de los alimentos.
- d) La toxicidad de los materiales de contacto.

La toxicidad que produce el agente xenobiótico, puede clasificarse como aguda, subcrónica y crónica, dependiendo de la reacción biológica que manifiesta el organismo.

2.6.1 Toxicidad aguda

La toxicidad aguda es la capacidad de una sustancia de causar daño durante su exposición a esta. Los síntomas se pueden presentar durante la exposición, pocas horas después, o pocos días después de la exposición. Una intoxicación aguda puede ocurrir si, por ejemplo, no se tiene la protección adecuada durante la aplicación o si se está expuesto a la acción del viento mientras se rocía el producto. Los efectos de una toxicidad aguda pueden ser tan ligeros como náuseas, dolores de cabeza o contracciones estomacales; o tan severos como convulsiones, coma o la muerte.

La toxicidad aguda se investiga frecuentemente en ratas. Donde el efecto tóxico cuantificable o parámetro, es la muerte. Típicamente una prueba de toxicidad aguda consiste en la exposición en una sola ocasión a grupos de 10 a 20 animales cada uno, más un grupo control, a aproximadamente cinco dosis diferentes del xenobiótico a probar, el cual se administra al inicio del estudio. Los animales se examinan diariamente, se registran los signos clínicos y los síntomas de toxicidad. Después de un intervalo de 14 días, se cuenta el número de animales muertos en cada grupo de dosis y en el grupo control, los

resultados son analizados estadísticamente con respecto a la frecuencia de animales expuestos muertos como función de la dosis.

En el contexto de estos estudios de toxicidad aguda, la dosis media se refiere como la dosis letal media o LD50 (por sus siglas en inglés), es importante mencionar que la dosis letal media es una dosis estadística no es una dosis real. Y se deriva de los estudios de toxicidad aguda mencionados anteriormente, donde la mitad de los animales de prueba mueren y la otra mitad sobrevive. Cuando se reporta la LD50, se deben señalar tanto la especie de los animales de prueba como la ruta de exposición, porque ambos son factores determinantes en la determinación de la LD50. Por ejemplo, la LD50 para el arsénico en ratas expuestas por la vía de la ingestión oral se reporta como sigue: LD50 oral, rata= 48 mg/Kg. Es muy importante mencionar que se deben realizar por separado pruebas de toxicidad para cada una de las tres rutas de exposición, para las que se prevé la exposición humana a agentes químicos: ingestión, inhalación, y/o absorción dérmica (Penningroth, 2010). Una prueba de toxicidad crónica en pequeños mamíferos puede cubrir la vida útil entera del adulto de la especie de prueba, dos años en ratón y dos y medio en rata. Las pruebas de carcinogenicidad de un agente químico (potencial-carcinógeno), son pruebas de toxicidad crónica, diseñadas para la vida adulta completa de los animales de prueba. Las exposiciones arriba mencionadas se manifiestan en una gran variedad de formas, incluyendo cáncer, cataratas, úlceras pépticas y efectos reproductivos, por nombrar solo algunas. Además, los xenobióticos pueden tener diversos efectos a diferentes dosis (Smarth y Hodgson, 2008).

2.6.2 Toxicidad crónica

LA TOXICIDAD SUBCRÓNICA

A diferencia del tiempo de exposición en las pruebas de toxicidad aguda, las de toxicidad subcrónica implica dosis repetidas del compuesto químico a probar, normalmente se administra por un periodo de aproximadamente 90 días. El objetivo de este tipo de pruebas es investigar la toxicidad en órganos, obtenida de los datos de dosis efecto con los cuales se diseñan las pruebas de toxicidad crónica, incluida la estimación de un “nivel de efectos adversos no observados”, o NOAEL (por sus siglas en inglés). Se prueban al menos tres dosis: la dosis alta seleccionada que causa mortalidad en un 10% o menos; la dosis baja

seleccionada no produce efectos tóxicos; una o más dosis intermedias; y un grupo control que no se expone al químico a probar. Se deben utilizar dos especies, por ejemplo, ratas y perros (grupos pequeños de 10 a 20 ratas y de 2 a 4 perros). Además, generalmente se aplican pruebas por separado en machos y hembras, porque el género puede afectar la vía de respuesta del cuerpo al químico tóxico. Se observa cuidadosamente a los animales expuestos y se registran los signos y síntomas de toxicidad. Se colectan muestras de sangre y se analizan durante intervalos regulares. Al final de los 90 días, todos los animales sobrevivientes se sacrifican y autopsian, incluye examinación al microscopio de órganos y tejidos para caracterizar las patologías asociadas con la exposición al químico de prueba (Peningroth, 2010).

TOXICIDAD CRÓNICA

La toxicidad crónica es la propiedad de una sustancia de causar daños a largo plazo. Estos efectos tienen un período de latencia y se manifiestan después de un largo tiempo. Los efectos tóxicos crónicos pueden resultar de una exposición simple severa o repetidas exposiciones a lo largo de un periodo.

Por ejemplo, los compuestos organofosforados pueden producir efectos agudos (dolor de cabeza, debilidad, vómitos, salivación excesiva, diarrea, aumento de secreciones bronquiales, etc.) y también pueden producir efectos retardados como la neuropatía periférica. Cuando la neuropatía es consecuencia de una exposición aguda, el cuadro clínico se presenta a las tres semanas. Cuando ha sido por exposición repetida o crónica el período es impreciso.

2.7 Aspectos legales de la evaluación de la seguridad

La aceptación de un riesgo es materia de una discusión mutidisciplinaria compleja, en donde también se deben tomar en cuenta los beneficios que se derivan de ingerir un determinado alimento, no obstante, la presencia de sustancias con un cierto potencial dañino. En toxicología de alimentos lo que se pretende es obtener el mínimo riesgo con el mayor beneficio, originando el concepto de “riesgo - beneficio”. Con respecto a lo anterior, lo ideal sería realizar las pruebas toxicológicas bajo las mismas condiciones bajo las cuales se pretende analizar el efecto toxicológico; no obstante, lo anterior es poco factible, ya que la

mayor parte de los estudios de riesgo humano, se apoyan en datos experimentales obtenidos en animales.

BIOESTADISTICA COMO HERRAMIENTA PARA EVALUAR LA SEGURIDAD.

Previo a que ocurra alguna situación de emergencia relativa a la inocuidad de los alimentos, es útil que la autoridad nacional en inocuidad de los alimentos cuente con criterios que definan lo que se considerará como una emergencia, así como la estrategia para recabar la información necesaria para determinar si un incidente de inocuidad de los alimentos llena esos criterios. Las emergencias pueden evolucionar a partir de situaciones de inocuidad de los alimentos de rutina normales que no son en si una emergencia, o pueden surgir como eventos repentinos. Preparación para situaciones de emergencia relativas a la inocuidad de los alimentos. Durante una emergencia relativa a la inocuidad de los alimentos, las opciones de gestión de riesgos pueden ser limitadas y las decisiones deben ser tomadas rápidamente. Es posible que en una situación en donde se cuenta con poco tiempo y con información incompleta, no sea posible seguir tal cual la metodología para establecer las opciones de gestión del riesgo, y tampoco para la elección de la respuesta o intervención más apropiada

El objetivo de cualquier IEIA es evitar que más personas se enfermen y mantener la confianza de la población sobre el suministro de alimentos. Sin embargo, es posible que durante el evento en si no sea evidente el curso de las acciones más convenientes, por lo que los gestores de riesgos pueden beneficiarse de herramientas efectivas que les simplifique el proceso de elección de opciones de gestión de riesgos. Pasos iniciales una vez identificada una situación de emergencia en inocuidad de los alimentos. Cuando la autoridad nacional en inocuidad de los alimentos recibe los informes iniciales que indican que se trata de un evento de inocuidad de los alimentos que pudiera ser generalizado, difícil de controlar y/o con consecuencias graves a la salud.

- La posible magnitud del evento,
- La necesidad de informar y/o involucrar a altos funcionarios, y
- Si el Plan de intervención en situaciones de emergencia debe ser activado. Los siguientes factores pueden considerarse en este contexto.

Es importante registrar el resultado de los pasos iniciales, y de todo el proceso de análisis de riesgos durante una emergencia. El sistema de documentación también debe incluir el archivo de correos electrónicos, la creación de una base de datos y el uso de un sistema de información geográfica para el análisis espacial del brote. Estos registros pueden ser útiles para la evaluación de la intervención durante una emergencia, una vez que ya se haya cerrado el evento, Asimismo, son esenciales en la identificación de deficiencias y oportunidades de mejora.

Activación de las respuestas ante emergencias Una vez que se ha identificado una situación de emergencia relativa a la inocuidad de alimentos, la autoridad nacional en inocuidad de los alimentos ya no estará funcionando “como de costumbre”. Por lo general, los procedimientos de rutina que normalmente se llevan a cabo en un evento que no es una emergencia en inocuidad de los alimentos, incluyen todos los componentes del análisis de riesgos. Sin embargo, en situaciones de emergencia, el proceso de análisis de riesgos por lo general sigue el mismo orden, pero puede ser más dinámico e intenso, y las acciones de gestión de riesgos pueden ser tomadas antes de la finalización de la evaluación de riesgos. Una vez que se haya establecido que el evento es una emergencia, se deberá activar el plan nacional de intervenciones en situaciones de emergencia relativas a la inocuidad de los alimentos, y se debe establecer el grupo de coordinación entre múltiples organismos (MACG). El plan debe definir con suficiente detalle, las funciones y responsabilidades de los involucrados en la gestión de las emergencias, con el fin de que las personas comprendan claramente sus roles y que se evite ambigüedades y duplicidades. Desde el inicio del proceso se debe incluir en el grupo a un experto en comunicaciones a fin de que pueda desarrollar materiales de comunicación de riesgos según sea necesario.

Adicionalmente, el gestor de riesgos deberá:

- Identificar los objetivos de la intervención para esa situación de emergencia en particular y los datos que deben ser recabados.
- Evaluar que otros factores relevantes deben ser tomados en consideración
- Determinar las partes interesadas a las que pueda ser necesario notificar (por ejemplo: funcionarios de alto nivel, otros organismos, compañías privadas afectadas).

- Involucrar formalmente a los asociados relevantes, previo a aplicar cuestionarios, con el fin de reunir información adicional que pueda apoyar la evaluación.
- Iniciar la recolección de información específica para cada elemento de la evaluación de riesgos, como es el caso de la caracterización de peligros.
- Para el caso de peligros nuevos o inusuales, tales como los patógenos especialmente virulentos, debe enfatizarse la recolección de datos de campo, en la medida que sea posible realizarlo en un corto período de tiempo.
- Establecer terminología estandarizada que sea comúnmente utilizada por la industria y pueda ser comprendida por los evaluadores y los gestores de riesgos, con el fin de reducir potenciales malos entendidos, retrasos o errores.

2.8 Toxicología de los alimentos como herramienta para implementar análisis de riesgos y control de puntos críticos (HACCP)

El sistema HACCP es un procedimiento que tiene como propósito mejorar la inocuidad de los alimentos ayudando a evitar que peligros microbiológicos o de cualquier otro tipo pongan en riesgo la salud del consumidor, lo que configura un propósito muy específico que tiene que ver con la salud de la población.

En 1960, la Administración Nacional de la Aeronáutica y del Espacio (NASA), la compañía Pillsbury y la armada de los Estados Unidos crearon el sistema HACCP, ante la necesidad de producir alimentos inocuos para los astronautas. La idea era generar alimentos libres de peligros que pudieran causar enfermedad o daño a la tripulación. Por lo que el HACCP fue diseñado como herramienta para reducir, eliminar o controlar los peligros a niveles aceptables en los alimentos.

OBJETIVOS

Generar las condiciones óptimas tanto de operación y ambiente, como base para la construcción del sistema HACCPA y su aplicación como herramienta para la toxicología alimentaria.

Identificar, evaluar, prevenir, y controlar peligros significativos a lo largo de la cadena de producción con el fin de garantizar la inocuidad de los alimentos.

El sistema HACCP es un sistema de forma ordenada planificada, controlada y documentada de todo el proceso de alimentos, por lo cual:

- Es aplicable a cualquier etapa de producción de alimentos
- Identifica y minimiza peligros específicos.
- Tiene el respaldo de los programas de prerrequisitos
- Implementa medidas efectivas de control (prevención). Es muy diferente esperar a que suceda un evento, a contar previamente con un plan específico para reaccionar con oportunidad.
- Procedimientos de verificación. Garantizan el funcionamiento de todo el sistema y sus bases.

El HACCP consta de 5 tareas y 7 principios

- a) Conformación del equipo HACCP. Es un equipo multidisciplinario
- b) Describir el producto (nombre, características principales, etc.)
- c) Determinación del uso previsto del producto
- d) Diseñar un diagrama de flujo con este equipo
- e) Confirmación del diagrama de flujo.

Los 7 principios son:

- Realizar un análisis de peligros
- Determinar los puntos críticos (PCC)
- Establecer los límites críticos
- Determinar los procedimientos de monitoreo
- Determinar las acciones correctivas
- Determinar los procedimientos de verificación
- Definir los procedimientos de registros y documentación.

UNIDAD III

TOXICOS NATURALES EN LOS ALIMENTOS

3.1 Clasificación de los factores tóxicos

CLASIFICACIÓN POR PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

- **Explosivos:** sustancias y preparaciones que puedan explotar por efecto de una llama o que sean más sensibles a los golpes y rozamientos.
- **Comburentes:** sustancias y preparaciones que, en contacto con otras sustancias, especialmente con sustancias inflamables, tengan una fuerte reacción exotérmica.
- **Fácilmente inflamable:** sustancias y preparaciones que puedan calentarse y finalmente inflamarse en el aire, a temperatura normal, sin aporte de energía.
- **Inflamables:** sustancias y preparaciones líquidas cuyo punto de inflamación se sitúe entre los 21 ° C y 55 ° C.
- **Extremadamente inflamable:** sustancias y preparaciones cuyo punto de inflamación es por debajo de los 21°C

CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

La clasificación se basa tanto en los efectos agudos como a largo plazo que producen sustancias y preparados a consecuencia de una sola exposición o de exposiciones repetidas o prolongadas.

- **Muy tóxicos:** por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden ocasionar daños graves, agudos o crónicos e incluso la muerte.
- **Nocivos:** por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden ocasionar daños de gravedad limitada.
- **Corrosivos:** en contacto con tejidos vivos pueden destruirlos. El test positivo implica que al aplicarlo sobre la piel intacta y sana de un animal se destruyen los tejidos en todo el espesor de la piel de al menos un ejemplar. Se les asignará el símbolo el signo de un ácido activo (C).
- **Irritantes:** no son corrosivos, pero por contacto inmediato, prolongado o repetido con la piel o las mucosas pueden provocar una reacción inflamatoria.

3.2 Factores anti fisiológicos.

Cómo se menciona en unidades pasadas, los factores antifisiológicos, factores antinutricionales o antinutrientes, se encuentran presentes de manera natural en los alimentos (especialmente en alimentos de origen vegetal), siendo frecuentes en cereales, tubérculos, leguminosas y oleaginosas.

Los factores anti fisiológicos inhiben y retrasan el metabolismo de diversos nutrientes, como resultado no se aprovechan de la mejor manera en el organismo. A continuación, se mencionan.

3.3 Péptidos y proteínas tóxicas

Diferentes estructuras de tipo proteico, peptídico o de aminoácido en alimentos han sido asociados con efectos toxicológicos. En muchos casos, su modo de acción varía considerablemente ya que pueden ser inhibidores de la actividad enzimática, o bien interfieren con el funcionamiento normal del sistema nervioso o digestivo; sin descartarse otro tipo de alteraciones, como en el caso de acumulación de selenio en aminoácidos, en donde se sustituye al azufre en cistina, glutatión, metionina, etc. En animales les causa malformación en los “cascos” (pezuñas) y huesos. Este metal se acumula en plantas silvestres como *Astragalus* sp y *Lecythis ollaria*.

Los inhibidores de proteasas se encuentran en la soya, los cereales, los tubérculos, las verduras, etcétera, son proteínas de bajo pm que se asocian con las proteasas del intestino y forman un complejo estable sin actividad catalítica. Los de la soya son siete a 10 polímeros, y destacan los que inhiben la tripsina y la quimotripsina, llamados de Kunitz y de Bowman-Birk.

Los inhibidores de proteasas suprimen el control de la síntesis de enzimas pancreáticas, provocando que continúe la secreción de éstas al intestino y se consuma más metionina y cistina (aminoácidos deficientes en la soya).

Sus efectos dañinos: inhibición del crecimiento, reducción de la digestibilidad de la proteína, requerimiento mayor de aminoácidos azufrados, crecimiento del páncreas, aumento de

secreción de enzimas pancreáticas y de la actividad de la vesícula biliar y reducción de la energía metabolizable.

AMATOXINA Y FALOTOXINA

Proviene de hongos del género *Amanita*, los cuales son fácilmente confundidos con hongos silvestres comestibles, por los que existen varios reportes de intoxicaciones por la ingestión de estas especies. Las toxinas que contienen son péptidos cíclicos. La amatoxina (α -amanitina) es un octapéptido, presenta uniones sulfóxido con una isoleucina hidroxilada; mientras que la falotoxina (faloidina) es un heptapéptido con una unión tioéster entre una cisteína y un triptofano, además presenta una leucina hidroxilada (Metzler, 1977).

La DL50 para la falotoxina, es de 0,3 mg/kg. Si se extrapola a un ser humano (70 kg) sería suficiente ingerir 200 g de hongo (*Amanita phalloides*) para causar la muerte ya que el contenido de la toxina es 10-15 mg/100 g por material fresco. Las amatoxinas actúan lentamente, no importa cuán elevada sea su dosis. Su acción es bloquear la transcripción de las RNA polimerasa I y II en eucariotes; es decir, bloquea toda síntesis proteica en células. Tal vez las amatoxinas se acomodan en un sitio simétrico en la polimerasa o bien en el complejo DNA-RNA-polimerasa (Litten, 1975).

ISLANDITOXINA

Esta toxina proviene del *Penicillium islandicum* que se encuentra asociado al arroz mohoso (Rieman, 1969). La islanditoxina es responsable de hepatocarcinomas. La DL50 por vía intravenosa en rata es de 338 g/kg. Es una molécula cíclica que contiene cloro, el cual, si se elimina, pierde su toxicidad (Lindner, 1978)

Una manifestación por la contaminación de los hongos que producen la islandotoxina, es la denominación de “arroz amarillo”, debido a que se produce esta coloración cuando proliferan los siguientes hongos: *Penicillium islandicum*, *P. rugulosum*, *P. citrinum*, entre otros. De los cultivos de estos hongos, se ha podido aislar la islandotoxina, que es una micotoxina poco usual que contiene átomos de cloro, que al parecer son los que le dan el carácter tóxico. Esta micotoxina es un agente hepatotóxico, ya que puede causar una muerte rápida, presentándose una fuerte hemorragia y daños severos del hígado; también

se ha observado que causa daños al páncreas. Hay que mencionar, que los compuestos que le dan el color característico al arroz, cuando esta contamina con estos hongos, es debido a otros pigmentos, de los cuales algunos tienen cierta toxicidad, como es el caso de la islanditoxina (Feuell, 1969).

TOXINA BOTULÍNICA

Es de origen proteico, posee dos cadenas denominadas subunidad H y subunidad L, unidas por grupos disulfuro con un PM aprox. 150,000 (Syuto y Kubo, 1981) y se encuentra entre los compuestos más tóxicos conocidos (Cuadro 3.3.3.1), ya que son suficientes de 2 a 10 g para producir efectos letales. La toxina bloquea la neurotransmisión debido a que impide la secreción de acetilcolina presinápticamente. La muerte resulta por la parálisis de los músculos de la respiración (Lindner, 1978). Los primeros síntomas aparecen entre las 8 y las 72 horas: vómitos y náuseas, visión doble, dificultad para deglutir o en el habla y asfixia (Eklund, 1982)

Tomando en cuenta las características inmunológicas de las toxinas, se distinguen 8 serotipos diferentes que son: A., B, C1, C2, D, E, F y G, todas actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), con excepción del serotipo C2, que incluso es la menor toxicidad como se puede observar del Cuadro 3.3.3.1. Todas las toxinas biosintetizadas por *Clostridium botulinum* son de naturaleza proteínica, observándose que se incrementa su toxicidad cuando la proteína neurotóxica original se modifica, ya que se ha demostrado que los cultivos jóvenes son menos tóxicos que los cultivos viejos, debido a que se lleva a cabo una ruptura hidrolítica, por la propia proteasa de *C. botulinum* como se observa de la Figura 3.3.3.1 (Shone, 1987; Hans-Jürgen, 1981).

Para la neorotoxina A y B, que son hasta el momento las más tóxicas por vía oral, para que tengan este alto efecto por esta vía, es necesario que esté formada la toxina por dos cadenas polipeptídicas, formándose lo que se conoce como “Complejo M”. Además, para que se presenta un mayor efecto tóxico, debe tener otra cadena polipeptídica con propiedades hemaglutinantes, formándose el denominado “Complejo L”. Sólo una cadena polipeptídica tiene el efecto neurotóxico, el cual se evidencia a dosis sumamente baja por vía parenteral; las otras dos cadenas, que no tienen efecto neurotóxico, son de suma importancia para manifestar una alta toxicidad por vía oral. (Shone, 1987).

El botulismo es un problema conocido desde hace más de 1000 años relacionándose con el nombre (del latín botulus) que significa embutidos. Van Ermengem en 1897 aisló por primera vez el clostridio. Posteriormente se observó que cuando las esporas germinan y las formas vegetativas crecen, es cuando se produce una exotoxina, para esto se requieren condiciones anaerobias y una temperatura de 18 a 30 ° C, requisitos que se encuentran en productos enlatados.

Sin embargo, se pueden considerar que han sido relativamente pocos los casos relacionados a brotes de botulismo en relación a la industria; ya que de 1925 a 1982 se reportaron aproximadamente 4 muertes por esta causa en los Estados Unidos de Norteamérica, con una producción de $0,8 \times 10^{12}$ envases. En contraparte, el enlatado a nivel casero reportó 470 muertes por botulismo (Eklund, 1982). Otros datos de mortalidad asociada a botulismo indican un subprocesamiento de productos enlatados o conservados a nivel casero, con un total de muertes de 479, respecto a 59 decesos por procesos industriales.

TOXINAS DE STAFILOCOCCUS. SP

Estas toxinas son altamente resistentes al calor durante la cocción. Su efecto emético (vómito) se presenta a concentraciones de 5 g en monos, vía oral. Los síntomas son: dolor de cabeza, náuseas, dolores estomacales y fiebre. La recuperación completa se presenta entre 24 y 72 horas (Rieman, 1969). Desde el punto de vista de su termoresistencia hace que sean unas toxinas que puedan estar presentes aun cuando la forma vegetativa haya sido destruida por el calor. La cantidad de aire presente en el alimento aparentemente tiene un gran efecto en la producción de la enterotoxina, lo cual implica un fenómeno de superficie (Woodburn y Morita 1978).

Hasta el momento se han podido identificar serológicamente siete tipos de enterotoxinas de estafilococos, designadas con las siguientes letras: A, B, C1, C2, C3, D y E, también nombradas como SEA a SEE (indicando Enterotóxina Estafilococcica tipo A a E). Todas ellas son de naturaleza proteínica, con un peso molecular que va de 26,000 a 30,000, teniendo una característica muy importante, la cual es que resisten la acción de las enzimas digestivas. Otra característica relevante, es que son termoresistentes, ya que no se desnaturalizan por el proceso de pasteurización ni a temperaturas de cocción suaves; sin embargo, no resisten la temperatura de esterilización. El serotipo que con mayor frecuencia causa la intoxicación

estafilococcica, es el SEA, produciendo el efecto emetizante, dentro de las 2 a 4 horas de haber ingerido el alimento contaminado (Tranter, 1987; Lafont, 1990).

Noyimvit, et al 1978, desarrollaron un método para detectar la enterotoxina B de estafilococo, basándose en cromatografía de afinidad e inmovilización de los anticuerpos de esta enterotoxina. Esta toxina ha sido detectada en leche descremada en polvo (2,2 ng por ml de leche reconstituida) y en hamburguesas (6,3 ng/g). Otro método para detectar la enterotoxina B por medio de difusión de geles fue propuesto por Hall, et al 1963.

Un nuevo tipo de exotoxina tipo B de estafilococos fue caracterizada por Schlievert en 1980 (Schlievert, 1980), la cual posee un alto contenido de lisina y pocos aminoácidos aromáticos, con un peso molecular de aproximadamente 18,000 dalton. Esta exotoxina tiene propiedades pirogénicas, causa daño al miocardio y además suprime la síntesis de inmunoglobulina M en eritrocitos de borrego.

TOXINAS DE CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

La intoxicación causada por las toxinas de este microorganismo produce los siguientes signos y síntomas: dolores abdominales y diarrea; náuseas y vómito no son comunes, dolor de cabeza o fiebre se consideran ausentes.

Los síntomas se manifiestan entre las 8 a las 12 horas después de haber ingerido alimentos y los malestares no persisten por más de 24 horas (Hatheway, et al 1980). A nivel celular causan daño celular directo o inhiben el metabolismo oxidativo (Mc Donel, 1980)

La producción de la toxina se efectúa cuando las células ingeridas esporulan en el intestino, aunque también pueden hacerlo en el alimento. Se supone que la toxina está relacionada a las proteínas de las esporas (Craven, 1980; Labbe, 1980).

Las intoxicaciones producidas por *Clostridium perfringens* han sido estudiadas en Japón por Saito (1990) por medio de técnicas de aglutinación inversa pasiva en látex (“Reversed passive latex agglutination”), encontrándose que la incidencia de esta toxina estuvo asociada al personal con poca higiene que maneja alimentos, o está en contacto con perros o agua. Aparentemente hay una gran variedad de estas toxinas, ya que Saito (1990) logró aislar 20 diferentes tipos de *Cl. perfringens* con un título de 100 – 105

3.4 Aminoácidos tóxicos.

Entre los aminoácidos tóxicos se encuentran aquellos que no forman parte de la estructura primaria de las proteínas, pero pueden actuar como antimetabolitos o tóxicos en su forma libre. Las plantas superiores, frecuentemente contienen aminoácidos no proteínicos en concentraciones relativamente altas, algunos de los cuales pueden tener efectos tóxicos, hacia otros organismos cuando son ingeridos. La distribución de un aminoácido no proteínico está restringido a una familia, género o especie en particular; además, otro factor importante es el estado de madurez de la planta (Lucas et al, 1988; Sotelo et al, 1986; Thompson et al, 1969).

Algunos autores han clasificado a los aminoácidos no proteínicos desde el punto de vista estructural, en dos grupos: aquellos que tienen una estructura muy similar con los proteínicos denominados “análogos”, como es el caso de la canavanina, mimosina entre otros; y el otro grupo que tienen una estructura muy diferente, conocidos como “aminoácidos raros”, como es el caso de la latirina, hipoglicina entre otros. Sobre estos últimos, su ruta de biosíntesis es muy interesante desde el punto de vista de la fisiología vegetal, ya que son particulares de ciertas especies o géneros y consecuentemente solo se encuentran en estas (Bell, 1976; Murti y Seshadri, 1967).

Con respecto a la toxicidad de estos aminoácidos no proteínicos, no se puede generalizar, ya que si bien se conoce que algunos son francamente tóxicos para el hombre y los animales domésticos, se sabe que otros al ser ingeridos por el hombre, pasan a través del él y se excretan en la orina en forma inalterada, como es el caso del ácido 5-hidroxipípecólico (Fowden et al, 1967; Thompson et al, 1969; Bell, 1980).

Hasta el momento, a la mayoría de los aminoácidos tóxicos que se encuentran en algunas plantas, no se les reconoce alguna función primordial; no obstante, ciertos investigadores le asignan una característica de almacenadores de nitrógeno orgánico. Tampoco se puede generalizar sobre la función de estos compuestos en la planta que los contiene, ya que por ejemplo, la canavanina se ha visto que se almacena en las semilla de *Medicago sativa*, desapareciendo en el momento de su germinación; mientras que en las semillas de *Albizia julibrissin*, es el mayor componente de los aminoácidos libres, en los brotes tiernos de esta planta (Bell, 1980; Murti and Seshadri, 1967).

Ya que estos compuestos están libres o como simples derivados polares en el material que los contiene, se espera que sean solubles en solventes polares; por lo tanto, aquellas semillas que se quiera destoxificar de estos tóxicos, se recomienda su remojo por toda la noche y al día siguiente eliminar el agua. Incluso es mejor, sí se puede eliminar la cascascarilla. Otros autores, recomiendan una exhaustiva cocción y de preferencia con recambio del agua de cocción. No obstante, que al parecer es relativamente fácil de eliminar estos factores tóxicos, aprovechando su solubilidad; hay que tener cuidado de no eliminar nutrimentos hidrosolubles, por lo que es necesario, aplicar un método específico para cada material en particular (Liener, 1975; Bell, 1980; Lucas et al, 1988).

LATIRISMO

El “Latirismo” es conocido desde hace siglos por el hombre, es una enfermedad causada por el consumo de ciertas semillas de leguminosas, en particular de la almorta (*Lathyrus sativas*). Esta enfermedad ha sido reportada en algunos países de Europa, Africa y Asia; sin embargo, en la India dicho padecimiento es frecuente hasta nuestros días, presentándose en las regiones marginales durante periodos de escasez de alimentos, cuando las semillas de almorta constituyen una parte importante de la dieta (Murti y Seshadri, 1964). En la actualidad, el término “Latirismo” abarca por lo menos dos síndromes, uno que involucra un desorden del sistema nervioso central (SNC) y que más específicamente se denomina “Neurolatirismo” ; y el otro es un problema patológico del tejido conectivo y que algunos autores lo nombran como “Osteolatirismo” (Barrow et al, 1974).

Para el caso del “Neurolatirismo”, esta enfermedad es ya muy antigua, y de ella hace mención Hipócrates, quien relata que “ La ingestión de ciertas semillas de leguminosas, pueden causar la parálisis de aquellos que las ingerían” . Las sustancias responsables de presentar este problema, son ciertos aminoácidos no-proteínicos y sus derivados, los cuales incluso se sabe que están biosintéticamente relacionados. En el Cuadro 3.2.1.1 tenemos anotados los principales compuestos con propiedades neurotóxicas encontrados en forma natural, y que se asocian al “Neurolatirismo” (Padmanaban, 1980; Barrow et al, 1974).

CUADRO 3.2.1.1

Especies vegetales en donde se reporta la presencia de aminoácidos latirogénicos

AMINOACIDOS NEUROTÓXICOS PRESENTE EN ALGUNAS ALMORTAS	
COMPUESTO	ESPECIES DONDE SE PRESENTA
β -Cianoalanina y γ -glutamil- β -cianoalanina	<i>Vicia sativa</i> y otras 15 especies de <i>Vicia</i>
Acido α - γ -diaminobutírico (LDBA)	<i>V.aurentica</i> , <i>Lathyrus silvestris</i> y otras 11 especies de <i>Lathyrus</i>
Acido γ -N-oxalil-L- γ -diaminobutírico	<i>L.silvestris</i> , <i>L. latifolius</i> y otras 18 especies de <i>Lathyrus</i>
Acido β -N-oxalil-L- α , β -diaminopropiónico (ODAP)	<i>L.sativus</i> , <i>L.clymenus</i> , <i>L. latifolius</i> y otras 18 especies de <i>Lathyrus</i>

Como ya se mencionó, los responsables del latirismo, son aminoácidos no proteínicos, de los cuales en la Figura 3.2.1.1 se muestra la estructura de algunos de ellos. El latirismo es una enfermedad asociada a la India, que causa problemas neurológicos, debilidad muscular, parálisis irreversible en las piernas y finalmente la muerte. Al parecer, cada aminoácido tiene diferente mecanismo de toxicidad, aunque biosintéticamente están relacionados entre sí; a continuación, se describen ciertas características de algunos de estos aminoácidos tóxicos (Liener, 1969; Barrow et al, 1974)

- β -N-(γ -L-glutamino) aminopropionitrilo. Produce anormalidades en el esqueleto, efecto que no pertenece a los síntomas clásicos de los demás aminoácidos neurotóxicos. El padecimiento que causa es conocido como Osteolatirismo. Aparentemente su efecto es inhibir los enlaces de las cadenas de colágena y elastina, lo cual resulta en músculos débiles y fragilidad en las paredes de los capilares sanguíneos.
- L- α - γ -diaminobutírico, es un homólogo de ornitina, causa temblores, convulsiones y muerte. Se ha demostrado que inhibe a la ornitina transcarbamilasa de mamíferos, lo cual trae por consecuencia la falta de secuencia en el ciclo de la urea resultando en una alta acumulación de amoníaco.
- β -N-oxalil-L- α - β -aminopropiónico, produce problemas neurotóxicos, causa parálisis en las extremidades.
- γ -N-oxalil-L- α - β -diaminobutírico. Con efectos similares a los anteriores

En contraste con el “Neurolatirismo”, el “Osteolatirismo” es un síndrome de reciente descripción; incluso el término que inicialmente se le dio fue de “Odoratismo” debido a que dicha entidad patológica se produce cuando hay un consumo exagerado de la semilla de *Lathyrus odoratus*; no obstante, este término se descartó. Hay que mencionar que el “Osteolatirismo” no ha sido descrito en el hombre, más bien se presenta en los animales domésticos y de laboratorio de temprana edad. Hasta el momento, el único compuesto que se presenta en forma natural y que se ha relacionado el problema del “Osteolatirismo” corresponde al β -(γ -L-glutamil) aminopropionitrilo (BAPN), el cual se encuentra en las semillas de *Lathyrus odoratus*, y al parecer el residuo glutamil no es necesario para manifestar la toxicidad (Barrow et al, 1974; Padmanaban, 1980; Strong, 1956).

No obstante que este problema no se manifiesta en los humanos, se ha observado que al alimentar animales con semillas de *Lathyrus odoratus*, en un principio producen una disminución de la elasticidad de la pared celular de los vasos sanguíneos y pueden producir aneurisma de la aorta, que se conoce como “Angiolatirismo”; este último si es muy similar a un padecimiento que se presenta en el hombre, y que es el aneurisma disectante de la aorta. En base a lo anterior, se recomienda la alimentación de pavos americanos con BAPN, lo cual suministra un adecuado modelo animal, en donde probar drogas para el tratamiento del aneurisma disectante de la aorta (Padmanaban, 1980; Gopalan, 1975; Barrow et al, 1974).

Referente a la identificación de los latirogénicos, debemos mencionar que, ya que son aminoácidos o derivados de ellos, se puede usar el reactivo de ninhidrina para su detección y cuantificación; incluso la β -cianoalanina aunque no es aminoácido, da reacción positiva con ninhidrina, dando un color verde. Referente al único esteolatirogeno natural que corresponde al β -aminopropionitrilo, se ha observado que con la ninhidrina produce un color verde característico, el cual se ha aprovechado para desarrollar un método cuantitativo. En base a las características de reaccionar con ninhidrina, se ha desarrollado una metodología por cromatografía de intercambio iónico similar a la utilizada para los aminoácidos normales, en el cual se pueden cuantificar algunos de los latirógenos descritos (Padmanaban, 1980; Bell, 1962).

Adicionalmente, aprovechando las propiedades anfotéricas de estos aminoácidos latirogénicos, se han desarrollado métodos de electroforesis, que se pueden utilizar en la selección de plantas con fines de mejoramiento genético. Este tipo de compuestos presenta características particulares de morbilidad iónica, y una vez desarrollada la electroforesis, se pueden revelar los aminoácidos no-proteínicos con el reactivo de ninhidrina, ya que incluso da coloraciones particulares con cada latirogénico.

Para este tipo de compuestos, se pueden aplicar métodos de bioensayo en experimentación animal, en los cuales se observa para el caso de los osteolatirógenos, la pérdida de peso, deformaciones esqueléticas y manifestaciones neurológicas. Ya que los osteolatirógenos, incrementan la cantidad de colágeno extraíble, Gross et al (Gross et al, 1960) han desarrollado una técnica en embriones de pollo, en donde se puede observar el incremento de la fragilidad del tejido conectivo; y con algunas modificaciones, realizando la cuantificación de hidroxiprolina hace que el método sea menos subjetivo y los resultados no muestren tanta variabilidad (Padmanaban, 1980; Barrow et al, 1974).

Para el caso del ensayo biológico de los neurolatirógenos, tales como la β cianoalanina y el ácido α - γ -diaminobutírico, las ratas machos recién destetadas han sido utilizadas. Cuando un extracto administrado por vía oral contiene neurolatirógenos (a niveles de 15mg/100g de peso corporal), las ratas muestran síntomas neurológicos típicos, como son convulsiones, temblores y debilidad de las patas traseras. Otro animal de laboratorio muy usado para este tipo de sustancias, son los pollitos de un día de nacidos; en estas aves la manifestación clínica, es retracción de la cabeza, cuello torcido y convulsiones cuando se aplican por vía intraperitoneal. Sin embargo, todos los bioensayos hasta el momento tienen la limitante que cada neurotóxico tiene una especie determinada para su prueba (Gross, 1960; Adiga et al, 1963).

SELENOAMINOACIDOS

Suelos con un alto contenido de selenio se encuentran en Estados Unidos, Irlanda, Australia, Israel, países de Centro y Sudamérica, etc. Plantas que crecen en este tipo de suelos suelen almacenar selenio en forma de análogos de aminoácidos azufrados, como la L-selenometionina o L-selenocisteína, los cuales pueden ser incorporados a proteínas.

Algunas plantas pueden ser buenas acumuladoras de selenio, llegando a tener una concentración hasta de 15,000 mg/kg. Entre los síntomas de intoxicación por selenoaminoácido (“enfermedad alcalina”) están: dermatitis, fatiga, mareo, pérdida de cabello y uñas (o pezuña en el caso de los bovinos), problemas gastrointestinales, ictericia y caries. En Venezuela se le conoce a esta enfermedad como “coco de mono”, ya que se le encuentra asociada a un tipo de palmera (*Lecythis ollaria*).

Las plantas acumuladoras de selenio lo retienen en forma de compuestos de peso molecular bajo, como selenocistationina (Figura 3.2.2.2), siendo citotóxico para las células foliculares del cabello. Los efectos tóxicos muchas veces pueden tratarse con L-cisteína

CANAVANINA

Es un análogo de arginina, se encuentra en las plantas del género Papilionoides, siendo un antimetabolito de arginina. Se le ha encontrado en *Canavalia ensiformis* planta que crece en la península de Yucatán, México, así como en Centro y Sudamérica (Rosenthal, 1972). La canalina es el producto tóxico que proviene de la acción de arginasa (Figura 3.2.3.1). La canalina aparentemente puede unirse al piridoxal fosfato, interfiriendo de esta manera con las enzimas que requieren de este cofactor (Rosenthal, 1981).

La canavanina se considera un aminoácido tóxico, debido que funciona como antagonista de la arginina, y al parecer se encuentra ampliamente distribuida en semillas de leguminosas, en concentraciones que puede llegar al 10% en base seca (Bell, 1976; Sotelo et al, 1986).

L-DOPA

Es el L-3,4dehidroxilfenilalanina, se encuentra en las habas (*Vicia faba*) en la cual puede estar incluso como β -glicósido (0,25%). Se ha asociado como una posible causa del problema de favismo, por poder disminuir la concentración de glutatión reducido. Se le ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

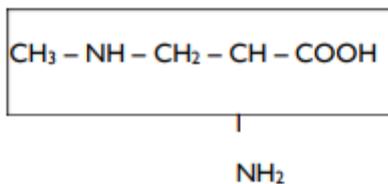
HIDROXI-L-TRIPTÓFANO (5 HTP)

Es el precursor de la 5-hidroxitriptamina o serotonina (SHT) la cual puede causar convulsiones, dilatación de la pupila, pérdida de los reflejos a la luz, ceguera aparente, hiperpnea y taquicardia.

α -AMINO- β -METILAMINO PROPIÓNICO

Se encuentra presente en las cicadas, produciendo parálisis en las extremidades. Se muestra a continuación.

α - amino, β - metil amino propiónico



MIMOSINA

A este aminoácido se le ha detectado en *Leucaena glauca* (guaje) la cual crece preferentemente en América Central y Sudamérica y también en otras especies de *Leucaena* (Lucas et al, 1988). Se ha utilizado como alimento para ganado y ocasionalmente para humanos por su alto contenido proteico. Presenta efectos tóxicos por el aminoácido leucenia o mimosina que constituye el 5% de su proteína. La sintomatología se caracteriza por: pérdida de cabello, anorexia, crecimiento retardado, parálisis de las extremidades y cataratas (Committee on Food Protection, 1996; Liener, 1969). Además, se tiene indicios de que este aminoácido puede interactuar con piridoxal fosfato inhibiendo a las enzimas (decarboxilasas) que contengan este cofactor. En animales se puede presentar bocio. Esta leguminosa se ha recomendado como planta forrajera e incluso sugiere inactivar térmicamente a la mimosina en las plantas jóvenes o verdes, no siendo esto posible en las maduras (National Academy of Science, 1979; Whitehouse, et al 1983)

DJENKOL

Se encuentra en la leguminosa *Pithecolobium labotum*, nativa de Indonesia y Java; sus semillas son similares a las castañas, las cuales son comestibles. Entre sus implicaciones toxicológicas se encuentran: mal funcionamiento renal, anuria, orina con eritrocitos o con

cristales, así como necrosis de este órgano. El compuesto responsable de esto es el ácido djeklólico

HIPOGLICINA A

La fruta de la planta *Blighia sapida*, consumida hervida o frita en Jamaica y Nigeria, contiene hipoglicina A (α -amino- β -metilenciclopropanil propionato), causando hipoglicemia aguda. En Jamaica se le conoce como la “Enfermedad del Vómito, donde además se le atribuye el que sea responsable de un alto índice de desnutrición, las personas afectadas no poseen tampoco glucógeno. Adicionalmente, se le ha asociado funciones de antimetabolito de la riboflavina, así como teratógeno en ratas preñadas.

GOSIPOL

Este compuesto se le encuentra en la semilla de algodón, el cual podría quedar como contaminante en la pasta de algodón al momento de realizar la extracción del aceite (Figura 8.1). La planta sirve como alimento de ganado, no presentando efectos tóxicos en rumiantes cuando hay una masticación prolongada; sin embargo, Damaty y Hudson (1979) demostraron que ciertos aminoácidos como lisina, serina, tronina, metionina y algunos hidrofóbicos son los más susceptibles a formar copolimerización con el gosipol (la presencia de agua beneficia su unión con proteínas) transformando las proteínas en un material de poco valor nutritivo.

Los síntomas de intoxicación por gosipol son: pérdida de apetito, pérdida de peso, decoloración de cabello, disminución del número de eritrocitos, cambios degenerativos en hígado y vaso; hemorragias en hígado, intestino delgado y estómago. También inhibe al glutatión S-transferasa, la cual facilita la biotransformación de algunos tóxicos. La eliminación del gosipol puede hacerse por medio de tratamiento térmico, uniéndolo a proteínas o por extracción (Hanny, 1980; Lindner, 1978).

A partir de 1950, en China se estudió al gosipol como un potencial anticonceptivo para hombres, debido a que inhibe competitivamente a la deshidrogenasa láctica, la cual juega un papel importante en la producción de espermatozoides. Se han usado dosis de 75 a 100 mg dos veces al mes, con un tratamiento previo de 20 mg diarios para reducir el número

de espermatozoides. Estas concentraciones demostraron ser efectivas para el control de la natalidad, con una confiabilidad del 99,89% (Maugh, 1981). También se ha observado un efecto inhibitor del *Trypanosoma cruzi*, que está asociado a la enfermedad de Chagas (Motamat, et al 1982).

CAPSAICINA

A este compuesto se le asocia la sensación pungente de los chiles, donde se presenta a niveles del 0,14 al 0,22%. Se encuentra principalmente en el pericarpio, sin embargo, se cree que en las semillas se acumula por difusión.

A continuación, se presenta el nivel de pungencia de algunos chiles.

CUADRO 3.2.11.1
Nivel de pungencia de algunos chiles (*Capsicum sp.*)

Tipo de chile	Origen	Nivel relativo de pungencia	% concentración de capsaicina
Santaka	Japón	80 400	0,55 - 0,65
Piquín	México	40 000	0,26
Hantaka	Japón	50 000	0,33
Mombasa	Africa	120 000	0,8 - 0,85 (hasta 1,1)
Uganda	Africa	127 000	0,85
Louisiana (sport pepper)	USA	-	-
Tabasco	México	-	-

Es soluble en disolventes orgánicos e insoluble en agua. Se le puede determinar colorimétricamente por medio de oxitricloruro de vanadio que reacciona con su grupo hidroxilo. Entre sus propiedades sensoriales se encuentra su picor el cual puede ser detectado a una dilución de 15 millones de veces. No tiene sabor, olor ni color. La estereoquímica de la cadena tiene un marcado efecto en su pungencia, no así su peso molecular, de tal forma que un grupo hidroxilo extra aumenta su potencial pungente.

Para evaluar el nivel de pungencia, se ha sugerido el uso de unidades arbitrarias llamadas "Scoville". Por sus propiedades de estimulante de apetito se usa en alimentos preparados;

por ejemplo, en dulces (11 mg/kg) y en carnes (100 mg/kg). Algunas variedades de chile o sus extractos se aplican al alimento de aves (pollos) para que estos presenten un color amarillento, tanto en la carne como en la yema de los huevos, aunque para este fin se emplean las xantofilas de la flor de xempazuchitl o flor de los muertos (*Tagetes* sp. Long Sulis, 1986).

Entre sus efectos fisiológicos se encuentran alteraciones de temperatura, transpiración (lo cual crea una sensación de frescura alrededor) y salivación. Es irritante a la piel y membranas. Internamente causa gastritis (úlceras), cirrosis, vómitos, diarreas y micciones dolorosas (Maga, 1975).

Respecto a su biosíntesis, se ha sugerido a la fenilalanina y tirosina como precursores. La parte aromática se piensa que es formada por vía ácido cinámico hidroxilado. La vainillilamida es el precursor más directo (Maga, 1975).

SOLANINA Y CHACONINA

Las papas inmaduras presentan glicoalcaloides (solanina y chaconida) en el rango de 1-13 mg/100g, siendo inhibidores de la colinesterasa. Estos compuestos se presentan en la piel y brotes de estos tubérculos. La solanina se acumula al retardarse la maduración, así como en el almacenamiento en frío y con luz (Committee on Food Protection, 1966). Los síntomas producidos son: malestares gastrointestinales, desórdenes neurológicos, estado semicomatoso y daño hemolítico del tracto intestinal. En casos graves se presentan edemas cerebrales, coma, calambres y muerte (Lindner, 1978). La DL50 en ratas (oral) es de 590 mg/kg. Su baja toxicidad se debe probablemente a que hay una absorción lenta y una rápida eliminación. Además, la solanina puede ser degradada enzimáticamente a solanidina (aglicón), que es menos tóxica que la molécula original (Liener, 1969; Sizer, et al 1980).

La información genética es importante en el contenido de alcaloides de las diferentes variedades de papas; así, se conoce que hay variedades silvestres con una concentración de 200 mg de glicoalcaloides/100 g material fresco, valor que está muy arriba del límite permitido, que es de 20 mg/100 g de papa. No obstante, las variedades comestibles comerciales, tienen un contenido que está en el rango de 1.5 a 15 mg de glicoalcaloides/100 g de papa. Este tipo de sustancias tóxicas son muy termoresistentes, ya que se menciona

que papas silvestres después de sometidas a un cocimiento, producen daños severos en los animales que las consumen (Morgan y Coxon, 1987).

SUSTANCIAS BOCIÓGENICAS.

Aunque hay varias sustancias presentes en los alimentos de origen vegetal que pueden manifestar un efecto bociogénico, generalmente se asocia este efecto dañino con la presencia de ciertos tioglucósidos en plantas de la familia Crucífera y en el caso de los miembros presentes en los alimentos, se restringe al género Brassica (Clossais-Besnard y Larher, 1991; Lewis y Fenwick, 1988). Su acción se debe a que inhiben la disponibilidad del I₂ para la glándula tiroides causando hipertrofia de esta glándula. Además, este tipo de tioglucósidos son los responsables de la naturaleza picante o pungente característica de cada especie vegetal que los contiene. Estos compuestos se encuentran en plantas crucíferas y especialmente en sus semillas (mostaza, col, berza, nabo, coles de bruselas, rutabagas, etc.).

3.5 Anti vitaminas.

Las antivitaminas son sustancias orgánicas que se encuentran tanto en alimentos animales como vegetales y antagonizan a determinadas vitaminas.

Las antivitaminas tienen distintos mecanismos de acción, son los siguientes:

- Por competencia, es el modo de acción de las antivitaminas con estructura similar a la vitamina afectada.
- Por unión con la vitamina afectada, formando un compuesto que se transforma en no disponible para el organismo.
- Por inactivación de la vitamina afectada.

TIAMINASA

Es la antivitamina de la vitamina B₁ o Tiamina. Actúa inactivando, por hidrólisis a la tiamina. Se encuentra en peces, crustáceos y moluscos.

Esta antivitamina es estable en el frío, así mientras los mencionados alimentos se guardan en el frigorífico la tiaminasa está inactivando a la tiamina y el porcentaje de pérdida de la

vitamina dependerá del tiempo de almacenamiento, pero se inactiva con el calor de la cocción.

Todo ello no significa que no podamos consumir moluscos crudos, como ostras, conchas finas, etc. Solamente tenemos que comerlos con moderación. En cualquier caso, siempre nos cabe la posibilidad de consumir alimentos ricos en tiamina para compensar a la antivitamina.

En Japón donde existe la costumbre de comer pescado crudo y además los cereales, como el arroz, suelen ser refinados (pierden la tiamina de su cáscara), la presencia de Beri Beri por carencia de tiamina no es infrecuente ya que una de las formas de compensar la pérdida de tiamina es comiendo cereales integrales.

Podemos comer pescado crudo de cuándo y cuando, siempre que proceda de un lugar de total confianza, por el riesgo reciente de anisakis (parásito), pero en casa, lo más recomendable es cocinarlo completamente para inactivar a la tiaminasa y no mantenerlo durante mucho tiempo en refrigeración, si no lo vamos a consumir de inmediato, es mejor meterlo en el congelador.

También existen sustancias antitiamina en alimentos vegetales como coles de bruselas, nabos, judías, arándanos y café. Por ejemplo, el ácido cafeico tiene acción antitiamina, es decir, la destruye, por eso los grandes bebedores de café deben compensar la pérdida de tiamina comiendo más alimentos que contengan esta vitamina.

ÁCIDO ASCÓRBICO OXIDASA

Esta antivitamina es la responsable de que los zumos de cítricos pierdan vitamina C si no se consumen de inmediato.

Podemos encontrarla en los siguientes alimentos: calabaza, pepinos, melón, col, zanahoria, patata, tomate, guisante y cítricos, entre otros.

La acción de esta antivitamina comienza en el momento en que trituramos o prensamos de forma mecánica el alimento, porque se libera de las células vegetales rotas y oxida a la vitamina C.

El ácido ascórbico oxidasa se desnaturaliza con el calor (medio aprovechado por la industria).

AVIDINA

Es la antivitamina de la biotina o vitamina B7. Es una glucoproteína que se une a la biotina impidiendo su absorción y, como consecuencia, su participación en el metabolismo.

Se encuentra en la clara de huevo cruda, pero afortunadamente se inactiva con la cocción durante 3 o 5 minutos. Por eso es importante que la clara del huevo esté bien hecha.

NIACINÓGENO

Es la antivitamina de la Niacina, se une con la vitamina bloqueando su utilización.

El maíz es rico en niacina, pero está capturada por el niacinógeno. Esta unión solo es reversible en medio alcalino, por eso en México, lugar en el que son muy típicas las tortitas de maíz, tratan el maíz a 80 °C durante 30 minutos y luego los dejan reposando durante toda la noche a temperatura ambiente, de esa forma se libera la niacina atrapada.

SUSTANCIAS CON ACCIÓN ANTIVITAMINA A

Son dos, las sustancias que inhiben la acción de los betacarotenos, precursores de la vitamina A:

La Lipooxidasa, que se encuentra en las semillas de soya o soja y es termoestable.

El Citral, es una sustancia presente en los aceites aromáticos de los cítricos y antagoniza a la vitamina A. Se utiliza en industria alimentaria como aromatizante en confituras, bebidas refrescantes y mermeladas, pero normalmente las cantidades son muy pequeñas y no suelen tener repercusiones para la salud porque está bajo control.

El efecto antagónico de estas sustancias se contrarresta aumentando la cantidad de alimentos que contienen vitamina A.

DICUMAROL

Es la antivitamina de la Vitamina K e impide su acción en el organismo. El dicumarol se utiliza como medicamento, se obtiene por síntesis, pero también está presente en la naturaleza. Algunos tegumentos de frutos y flores, pastos, tallos, etc. contienen «cumarina» en gran cantidad y ésta bajo la acción de los hongos se transforma en dicumarol.

En el año 1921, en Alberta, Canadá, se produjo una enfermedad en el ganado, llamada «La enfermedad del trébol dulce», como consecuencia de la acción del calor se produjo moho en los pastos que comían los animales y la cumarina presente en el pasto se transformó en dicumarol, los animales desarrollaron una enfermedad hemorrágica y, en ocasiones, mortal.

SUSTANCIAS DE CARÁCTER POLIVALENTE: TANINOS Y FIBRA

Tanto los taninos como la fibra, consumidos en exceso, pueden retener diferentes nutrientes, entre ellos vitaminas, pero también proteínas y minerales.

Los taninos se encuentran en el té, café, habas, algunas frutas, etc. y confieren un sabor áspero, astringente.

La fibra tiene indudables efectos beneficiosos para la salud, pero su consumo excesivo conduce al atrapamiento de nutrientes.

3.6 Tóxicos presentes en alimentos de origen vegetal

Por estos y muchos tóxicos más presentes en los alimentos es importantes considerar, dependiendo de su naturaleza, si es necesario realizar un tratamiento previo a su consumo. En general, lo básico es no consumirlos crudos, realizar un tratamiento térmico previo y si se consumen alimentos crudos, cuidar que se hayan manipulado con la mejor higiene, que estén lavados y si aplica, desinfectados.

Hoy en día, gracias al avance tecnológico, se ha podido analizar mejor los tóxicos presentes en los alimentos, y sobre todo como podemos evitarlos o inhibirlos, por ejemplo, los frijoles, por el simple hecho de aplicar un tratamiento térmico, en este caso cocción, podemos asegurar que serán inocuos para el consumo.

3.6.1 Metilxantinas (cafeína y teobromina)

La cafeína y la teofilina son derivados de la metilxantina que, en cantidades moderadas, se encuentran en bebidas como el café, té, mate o chocolate. Aunque sus efectos no sean tan fuertes como los de la cocaína o anfetamina, son estimulantes del sistema nervioso central (SNC). En dosis moderadas producen una mejora del rendimiento mental y físico y reducen el cansancio y el sueño. Dosis altas pueden producir ansiedad y disforia, así como trastornos del sueño. Incluso con dosis bajas la cafeína puede actuar como estímulo discriminativo. Fisiológicamente, la cafeína aumenta la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la diuresis.

Produce dependencia física leve y también síndrome de abstinencia. En el SNC la cafeína es un bloqueador no específico de los receptores de adenosina A1 y A2a.

Las xantinas cafeína, teofilina y teobromina son indiscutiblemente los psicoestimulantes más utilizados en todo el mundo.

En España, por ejemplo, se estima que aproximadamente un 80% de la población adulta toma a diario café o té. Otros compuestos como el chocolate y bebidas refrescantes como coca-cola y nestea (con menor contenido en xantinas) son también ampliamente consumidos por la población más joven. Las xantinas, en una u otra forma, se han utilizado desde la antigüedad, de ahí sus nombres: teofilina (hoja divina) y teobromina (alimento de los dioses). La mayor fuente de cafeína se obtiene de las semillas de la planta *Coffea arabica*, mientras que las hojas de té, de la planta *Thea sinensis*, contienen cafeína y teofilina. Las semillas de cacao *Theobroma cacao*, además de contener teobromina también contienen cafeína, aunque en menores cantidades que las semillas de la planta del café.

Varias estadísticas apuntan que el consumo diario de café por la población adulta es de aproximadamente 300 mg de término medio y por persona. Sin embargo, su ingesta puede aumentar considerablemente en consumidores compulsivos. Incluso los niños pueden ingerir cantidades considerables de cafeína, principalmente a través del consumo de refrescos con cafeína y el consumo de chocolate.

Estructuralmente, las xantinas son derivados purinérgicos formados por los heterociclos pirimidina e imidazol condensados, dando lugar a las metilxantinas, cafeína (1,3,7

trimetilxantina), teofilina (1,3 dimetilxantina) y teobromina (3,7 dimetilxantina). Las sales que forman estos compuestos son fácilmente solubles.

La cafeína se absorbe casi completamente en el tracto intestinal de forma rápida, aproximadamente a los 45 minutos de su ingesta. La vida media de la cafeína está entre 2,5 y 4,5 horas, de manera que la ingesta repetida en el curso del día aumenta gradualmente los niveles plasmáticos de cafeína, incrementando con ello los efectos que produce.

Aunque el abuso de cafeína no está asociado a los patrones de uso compulsivo característicos de la utilización de otros psicoestimulantes, se observan con alguna frecuencia pacientes que persisten en el consumo de cafeína a pesar de las contraindicaciones médicas específicas individuales. El consumo crónico de cafeína puede llevar a la ingestión de cantidades elevadas produciendo nerviosismo, insomnio, inquietud y también trastornos fisiológicos como taquicardia. Estas manifestaciones clínicas son similares a las que se observan en trastornos de ansiedad. Con dosis elevadas, más de 1 g de cafeína al día, se observan efectos psicóticos mayores. En cuanto a los efectos adversos del abuso de cafeína, algunos investigadores han observado un cierto riesgo a padecer enfermedades coronarias y, en mujeres embarazadas, a tener bebés con bajo peso natal.

3.6.2 Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos intervienen en las características organolépticas de las frutas y verduras, al intervenir en gran medida en el color natural y en el sabor que estas poseen.

Los flavonoides son los responsables del color natural de los alimentos. Entre ellos las antocianinas son los responsables de los colores rosa, escarlata, rojo, malva, azul y violeta de los vegetales, zumos de frutas y vinos.

y se presentan en forma de glicósidos como antocianos. Las antocianinas son compuestos muy inestables, por lo que la pérdida de su color se puede producir durante el procesado, almacenamiento y congelación de las distintas frutas y vegetales.

Las coloraciones amarillas o marfiles pueden ser debidas a la presencia de flavonoles, flavonas, calconas, flavononas e isoflavononas. Sin embargo, se ha observado que muchos de estos compuestos carecen de color en estado natural, pero pueden convertirse en

compuestos coloreados bajo determinadas condiciones en la manipulación y procesado de los distintos vegetales. Los flavonoles (kaempferol, quercitina y mirecitina) contribuyen al color del té verde mientras que las flavonas y los flavonoles no intervienen claramente en las coloraciones de las plantas al menos que estén presentes en altas concentraciones como ocurre en la piel de la cebolla. Además, de forma general, los polifenoles pueden quelar metales modificando la coloración natural de los alimentos de manera que los quelatos de hierro son los responsables de coloraciones azules a negras, mientras que los quelatos de aluminio proporcionan coloraciones amarillo brillante o marrones.

EFFECTO SOBRE LOS MACRONUTRIENTES

Algunos polifenoles son considerados antinutrientes ya que pueden formar complejos con las proteínas, almidón y enzimas digestivas, causando una reducción en el valor nutritivo de los alimentos. Este efecto se ha asociado generalmente a los taninos ya que los taninos hidrolizados se encuentran en cantidades trazas en los alimentos que se consumen habitualmente, se consideran a los taninos condensados o proantocianidinas como principal antinutriente entre todos los polifenoles.

Numerosos estudios realizados en animales de granja y experimentación para evaluar el efecto antinutritivo de los taninos debido a su actuación sobre las proteínas, han mostrado que estos compuestos intervienen negativamente sobre la ingesta de alimento, la tasa de crecimiento, la digestibilidad de la proteína, la disponibilidad de los aminoácidos y sobre las distintas producciones de estos animales, pudiendo incluso llegar a ocasionar la muerte.

Además del efecto antinutritivo, la formación de complejos entre los taninos y las proteínas supone un gran problema tecnológico, ya que estos complejos solubles pueden dar lugar a complejos coloidales, que pueden llegar a hacerse incluso más grandes con la subsiguiente sedimentación. Este hecho se ha observado en bebidas, dando lugar a un enturbamiento, y afectando por tanto a su vida comercial. Ha sido descrito en cervezas, vinos, zumos de frutas, cafés y té.

Los taninos pueden unir proteínas endógenas en el intestino, principalmente enzimas digestivas, por lo que también afectan a la absorción de otros macronutrientes, debido

principalmente a la inhibición de las enzimas involucradas en el proceso digestivo y las enzimas microbianas que intervienen en la fermentación.

3.6.3 Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos biológicamente activos que se producen de forma natural en las plantas. Se ha demostrado que cuando se ingieren las plantas que los contienen (como es el caso de la soja) son capaces de ejercer determinados efectos saludables en las personas.

El hecho de que la ingestión de fitoestrógenos tiene un efecto biológico se descubrió en el año 1940, cuando se observó que la alimentación basada en alimentos ricos en fitoestrógenos afectaba a la fertilidad de los animales. Posteriormente, alrededor de los años 80, se confirmó que también podían tener efectos en las personas. Ello hizo que los investigadores comenzaran a investigar más qué eran estos compuestos, qué cantidad había en los alimentos, en cuáles había más, y por supuesto, cómo podía afectar a la salud humana. Una de las primeras consideraciones que se tuvo en cuenta fue el hecho de la gran similitud que existe entre las estructuras químicas de los fitoestrógenos y los estrógenos humanos. Por tanto, se investigó si los fitoestrógenos podrían hacer los mismos efectos que los estrógenos y se descubrió que podían actuar como los estrógenos, aunque de forma más débil.

En la actualidad se han identificado distintos tipos de fitoestrógenos según su estructura: las isoflavonas, los cumestranos y los lignanos. Todos ellos se ha demostrado que pueden unirse a receptores de estrógenos y ejercer acciones similares a los mismos. Sin embargo, los más estudiados son las isoflavonas, que son muy abundantes en la soja. Los alimentos más ricos en isoflavonas son la soja y sus derivados, la alfalfa es el que más cumestranos contiene, y las semillas de lino las que más contenido en lignanos poseen múltiples beneficios.

Además, el consumo de fitoestrógenos es también beneficioso porque tiene propiedades antioxidantes. Estudios en animales han demostrado que el consumo de soja disminuye los niveles de estrés oxidativo y ello se traduce en una mejora a nivel cardiovascular de los

animales, los animales que consumen soya tienen una menor presión arterial que los que no la consumen.

3.6.4 Sustancias psicoactivas

Las sustancias psicoactivas son diversos compuestos naturales o sintéticos, que actúan sobre el sistema nervioso generando alteraciones en las funciones que regulan pensamientos, emociones y el comportamiento.

Existen regulaciones para el control y fiscalización del uso de estas sustancias, ya sea para uso recreativo, como el alcohol o el tabaco; para uso farmacológico, como los tranquilizantes o analgésicos opiáceos, o de uso general, como los solventes industriales.

Afecta el funcionamiento del encéfalo y provoca cambios en el estado de ánimo, la percepción, los pensamientos, los sentimientos o el comportamiento. Algunos ejemplos de sustancia psicoactivas son el alcohol, la cafeína, la nicotina, la marihuana y ciertos medicamentos para aliviar el dolor. Muchas drogas ilegales, como la heroína, el LSD, la cocaína y las anfetaminas son también sustancias psicoactivas. También se llama sustancia psicotrópica.

3.7 Tóxicos presentes en alimentos de origen animal

Existe el convencimiento de que todos los alimentos naturales son sanos y que los productos sintéticos no. Sin embargo, algunos alimentos contienen de forma natural sustancias tóxicas, utilizadas para protegerse de sus depredadores. Ningún alimento está libre de proporcionar sustancias tóxicas, aunque sea en dosis muy pequeñas. Es por ello que hay que controlar los alimentos, con el fin de proteger a las personas consumidoras.

AMINAS BIÓGENAS

Las aminas biógenas son compuestos nitrogenados de bajo peso molecular, que cumplen funciones fisiológicas esenciales para los seres vivos. En animales, están implicadas en la división celular y en la transmisión nerviosa, y en plantas, en varios procesos celulares de respuesta al estrés y al envejecimiento.

Las aminas pueden tener dos orígenes. Se pueden sintetizar a partir de la acción de alguna enzima y de los aminoácidos precursores o pueden formarse en los procesos metabólicos de plantas y animales. Esta implicación en cantidad de procesos metabólicos hace que puedan encontrarse en una gran variedad de alimentos, tanto de origen animal como de origen vegetal, y en cantidades más o menos importantes.

El consumo de poca cantidad de estas sustancias no supone un efecto nocivo para la salud, es más, podría incluso ser beneficioso, gracias a un efecto antioxidante. Pero la ingesta de alimentos con alto contenido de aminas biógenas puede causar reacciones tóxicas como cefalea, hipertensión, náuseas, aceleración del pulso o vómitos.

Las intoxicaciones alimentarias más frecuentes están provocadas por la histamina y la tiramina.

HISTAMINA

La intoxicación por histamina es una de las más habituales, sobre todo por consumo de pescado que ha sido conservado por encima de la temperatura recomendada ($< 4^{\circ}\text{C}$) o por una mala manipulación.

La histamina, por un lado, es un compuesto presente de manera natural en el organismo como vasodilatador que puede ser liberado en reacciones alérgicas. Por otro lado, la histamina se produce en alimentos por la acción de la enzima descarboxilasa de algunas bacterias, a partir de los aminoácidos de los alimentos. El aminoácido precursor de la histamina es la histidina, aminoácido esencial que forma parte de la composición normal de las proteínas.

Existen gran cantidad de alimentos que, de manera natural, contienen histamina en su composición. Hay que tener en cuenta especialmente a los pescados azules asociados a un alto contenido de histidina, precursor de la histamina, tales como atún, bonito, sardinas, anchoas, arenque, caballa etc. Además, hay otros alimentos fermentados que generan histamina como queso, embutidos, salchichas, anchoas en vinagre, salsas de pescado, vegetales fermentados, vino.

El consumo de alimentos que contienen elevados niveles de histamina origina la llamada “intoxicación histamínica”. Los síntomas aparecen rápidamente tras la ingesta del alimento contaminado, entre 2 minutos y 2 horas, generando picor y enrojecimiento facial, dolor de cabeza, y, en algunas ocasiones, dolores abdominales, náuseas y diarrea. En la mayoría de los casos, los cuadros son leves, y los síntomas remiten en unas pocas horas.

Hay un grupo de personas con capacidad reducida para metabolizar la histamina debido a un componente genético que pueden sufrir una “intolerancia a la histamina” manifestando calambres, sofocos, trastornos respiratorios, hipotensión arterial, y necesitando tratamiento médico. Es por ello que resulta complicado establecer niveles de toxicidad concretos para los productos alimenticios es una tarea.

MICOTOXINAS

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por una serie de hongos (*Aspergillus*, *Penicilium* y *Fusarium*) en condiciones favorables de crecimiento, elevada actividad de agua y temperatura, afectando principalmente a los cereales.

Pueden formarse tanto en el cultivo del alimento en campo, como durante la recolección, transporte y almacenamiento. Además, por ser termoestables y resistentes, persisten durante la molienda, lavado y procesado de los productos alimenticios.

La gravedad de la micotoxicosis depende de varios factores como su toxicidad, concentración de la misma en el alimento, sinergismos de la micotoxina con otros componentes de la dieta, cantidad del alimento consumido o peso, edad y estado del individuo.

AFLATOXINAS

Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus*, especialmente por algunas cepas de *Aspergillus flavus* y por casi todas las de *Aspergillus parasiticus*.

Estos hongos requieren ciertas condiciones favorables para su crecimiento y producción de aflatoxinas, generalmente, elevadas temperaturas y elevada actividad de agua (en el ambiente

y en el suelo). Asimismo, los daños físicos a las cosechas (por golpes, ataques de insectos, roedores, aves, etc.) favorecen la proliferación de hongos y su consecuente producción de aflatoxinas.

3.7.1 Toxinas en mariscos y peces

Algunas de las intoxicaciones de origen marino son causadas por ingerir pescados y mariscos que se han alimentado con dinoflagelados o algas productoras de toxinas. Con la tendencia actual de consumo de productos marinos, se podrían producir intoxicaciones que pueden ser leves o de mayores consecuencias. Entre los mariscos que se alimentan con algas están los mejillones, almejas, ostiones y los peces "ciguatera" (Colwell, 1983; Liener, 1974; Shoptaugh, et al 1981). Vale la pena resaltar, que se pueden presentarse otros problemas y causas, s como las que se presentan en el cuadro 3.4.1. Intoxicaciones de origen marino

PROBLEMA	ALIMENTO	MICROORGANISMOS	OBSERVACIONES
Histamina	Peces Scombroide (atún, macarela, bonito, etc.) otros peces (sardina, anchoveta)	<i>Morganella morganii</i> <i>Klebsiella</i>	Acumulación de histamina en pescado descompuesto, minutos a horas
Ciguatera	Barracuda Huachinango Robalo	Dinoflagelados <i>Gambierdiscus toxicus</i> <i>Prorocentrum</i> <i>concovum</i> <i>P. mexicana</i>	Gastrointestinal, neurotóxicos, dolores abdominales, náusea, vómito, diarrea, dolor muscular, aturdimiento, sequedad de boca, ansiedad, cianosis, escalofríos, sudación,
Parálisis por mariscos	Mejillones Almeja Caracol, etc.	Dinoflagelados <i>Gonyaulax catebella</i> <i>G. tamerensis</i>	dilatación ocular, visión nublada, ceguera temporal, parálisis y muerte
Neurotóxicos	Mariscos Golfo México	Dinoflagelados <i>Ptychodiscus brevis</i> <i>(Gymnodium breve)</i> marea roja, Brebetoxina A y B (poliéter)	Adormecimiento de labios, lengua, garganta; dolor muscular, problemas gastrointestinales, raramente fatal
Diarrea	Mariscos	<i>Dinophysis fortii</i> , <i>D. acuminata</i> (Chile, países nórdicos, Japón)	Problemas gastrointestinales

Saxitoxina Varios mariscos no producen toxinas, pero sí son capaces de almacenarlas al ingerir dinoflagelados tóxicos como *Gonyaulax catenella*, observándose los siguientes síntomas después de 30 minutos de haber ingerido al marisco: Adormecimiento de labios, lengua, yemas de los dedos, piernas, brazos y cuello. Hay una falta de coordinación muscular, problemas respiratorios y muerte por paro respiratorio (2- 12 horas). El efecto tóxico es por el bloqueo del flujo de sodio a los nervios o células musculares, lo cual inhibe a la propagación de los impulsos nerviosos. No se conoce antídoto para la intoxicación; las toxinas son estables al calor; ya que, por ejemplo, almejas procesadas a 116°C pueden retener 50% de la toxina.

En grandes cantidades (20,000 células/ml), estos dinoflagelados pueden impartir una coloración rojiza al mar, ocasionado lo que se conoce como "Marea Roja". La intensidad del color, no se relaciona al riesgo que puedan ocasionar; ya que problemas de toxicidad se puede presentar aún con cuentas bajas de 200 células/ml. Estos dinoflagelados aparecen esporádicamente, de tal manera que varios moluscos pueden almacenarlos. Una vez que aparecen pueden permanecer por 1-3 semanas. Su toxicidad no causa daño a los moluscos ya que ésta se fija en su hepatopáncreas, siendo excretada eventualmente. Esto es importante, ya que los mariscos o moluscos podrían volver a ser inocuos como alimento. Este problema se ha observado constantemente de los 30° de latitud norte o sur (California, Golfo de México, Japón, Sudáfrica, Nueva Zelanda, etc.)

Una de las toxinas responsables de este tipo de intoxicación es la Saxitoxina, su presencia se detecta por un método biológico, propuesto por Sommer y Meyer en 1937 (Association of Official Agricultural Chemists, 1965) donde se obtiene una curva patrón basándose en la relación de tiempo de muerte de los ratones de prueba y las "unidades de muerte en ratón" (UMR). Una unidad de muerte, corresponde a la muerte de un ratón de 20g en 15 min.

El ensayo consiste en calentar a ebullición 100g del molusco en 100 ml de agua (pH 2); preparar un extracto del cual se hacen diluciones en serie, ajustando el pH a 4. Se inyecta intraperitonealmente a ratones cuyo peso sea de 19 a 21g. Recientemente se han desarrollado juegos analíticos para la detección de saxitoxinas y gonyautoxinas (Nouveau Concept Technology, 1989), estas nuevas técnicas pueden detectar niveles de picogramo

sin interferencias de la enterotoxina de estafilococo, además no da reacciones cruzadas con las gonyautoxinas no tóxicas (GTX, GTXCI, GTXC2, GTXC3 y GTXC4).

Se debe hacer un muestreo de las fuentes de moluscos en los meses de mayo a octubre, en el hemisferio norte, ya que es la época probable de reproducción de los dinoflagelados. Vale comentar que los síntomas son muy similares a la acción de la tetradoxina.

En Japón se recomienda como cantidad máxima tolerable de la toxina 80 mg/100g de molusco. Sin embargo, se estima en forma contradictoria que 0,54-0,9 mg por vía oral es suficiente para causar la muerte en humanos. Otros tipos de dinoflagelados que causan intoxicaciones en humanos por ingerir ostiones, son de la especie *Exuviaella mariae* - *lebouriae*.

TETRADOXINA

Esta molécula está asociada al consumo de pez globo (fugu) que pertenece a la familia Tetraodontidae. En el oriente (Japón) este pez acumula la toxina en ovarios, hígado, intestino, piel y hueva. (Liener, 1974; Russell, 1986). El consumo de este pez se considera como una delicadeza para el paladar. Sin embargo, su intoxicación hace que se presenten los siguientes síntomas: cosquilleo en dedos y labios, náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico, pérdida de reflejos de la pupila, parálisis progresiva, problemas respiratorios y muerte (Liener, 1974). Su acción es similar a la saxitoxina, bloqueando la acción fisiológica de los iones sodio, e inhibiendo los impulsos nerviosos.

En Japón se ha tratado de controlar esta intoxicación permitiendo que sólo personas especializadas puedan manipular y cocinar el "fugu", los cuales pueden eviscerar al pez sin que queden restos de toxinas. Este personal está capacitado para poder identificar las diferentes especies; así, como su sexo y otras características que permiten disminuir el riesgo de una intoxicación. Precisamente un factor que influye significativamente en la concentración de tetrodotoxina en el pez globo, consiste en el mes de captura, (Lindner, 1995; Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

Se ha intentado enlatar a este pescado, pero la toxina resulta estable al calor, encontrándose a niveles peligrosos aún después de ser procesado a 100°C durante 10 min. Recientemente,

se han reportado nuevas estructuras asociadas a la tetrodotoxina y a los derivados del ácido tetradónico, la 4 epi-tetrodotoxina y la anhidrotetrodotoxina. Estas toxinas fueron aisladas del pez globo (*Takifugu pardalis* y del *T. poecilanotas*), estos compuestos son menos potentes que la tetrodotoxina (Faulkner, 1987)

CIGUATERA

Esta intoxicación se debe al consumo de pescados que se alimentaron de algas como podría ser *Schizothrix calcicola*. Se considera como un problema esporádico, encontrándose en el Caribe y zonas tórridas. Se ha detectado en huachinango, barracuda y tiburón. Cuando se consumen pescados contaminados, se podrían presentar los siguientes síntomas: cosquilleo en labios, lengua y garganta con un adormecimiento posterior. Otros síntomas son: náusea, vómito, sabor metálico, boca seca, dolor abdominal, escalofríos y debilidad muscular (Liener, 1974).

3.7.2 Tóxicos presentes en la miel de abeja

Desde la antigüedad se conocen varios casos en donde a la miel de abeja se la señala como la responsable de intoxicaciones por la contaminación de néctares o polen tóxicos, según lo describe Xenophon en una expedición al Asia Menor (401 A.C.). Entre las plantas tóxicas asociadas a mieles contaminadas están principalmente las Fricareas como lo son: *Rhododendron*, *Azalea*, *Andrómeda* y *Kalmia* (White, 1973 y White, 1981).

La planta de *Rhododendron* contiene la andrometoxina; a la cual se le asocia el adormecimiento de extremidades, mareos, náuseas, vómitos, depresión de la respiración, contracciones en el diafragma, bradicardia, pérdida de la enervación de los músculos, caída de la presión sanguínea (a veces se presenta un aumento) y pérdida del conocimiento. La atropina contrarresta la bradicardia y la hipotensión.

La esculina puede ser otro tóxico presente en la miel, la cual se encuentra en el néctar y polen de la planta *Aesculus sn.* La tutina y la hienanquina (Figura 15.1) han sido aisladas del árbol de Tute (*Coriaria arborea*). La tutina a dosis de 1 mg causa en humanos náuseas, vómitos, e incapacidad de trabajar por 24 horas. Esta cantidad puede estar contenida en 25 g de miel. Otros síntomas de la tutina son: delirios, mareos, dolores abdominales, cefalea, excitación, estupor, coma, convulsiones y pérdida de la memoria.

Pueden existir otras plantas que contaminen a la miel de abeja como son: *Datura stramonium* (toluache), *Hyoscyamus niger* y *Gelseemium sempervirans* (falso jazmín o jazmín amarillo). Este último presenta gelsemina; la cual ocasiona mareos, relajamiento, náuseas y convulsiones.

Es conveniente resaltar que la posibilidad de que una miel esté contaminada por este tipo de compuestos es bastante remota; ya que estas sustancias son también tóxicas para las abejas, razón por la cual estos insectos tratan de evitar la recolecta de polen y néctar de dichas plantas.

3.7.3 Tóxicos presentes en el huevo, leche y derivados

El huevo es uno de los alimentos de origen animal más apreciado por todos los pueblos del mundo. Es un producto bajo en calorías grasa, y es una excelente fuente de proteína de alta calidad con todos los aminoácidos indispensables, así como minerales y vitaminas; además, su tamaño es ideal para servir una o dos unidades. El huevo es un alimento que se encuentra formado por 3 estructuras principales: yema, albúmina o clara y cascarón.

Los huevos frescos, aun los que tienen cáscaras limpias sin rajaduras, contienen bacterias llamadas *Salmonella*, que pueden causar enfermedades transmitidas por alimentos, a menudo llamadas “intoxicación alimentaria”

En cuanto se elimina la protección natural del huevo (cascarón), su contenido se contamina y su conservación plantea varias dificultades. Si bien la albúmina no es un medio favorable para el desarrollo de microorganismos, el caso de la yema o del huevo entero son muy diferentes, ya que constituyen el medio de cultivo ideal para el desarrollo de microbios. Después del cascado de los huevos y de separar la albúmina y la yema, las bacterias que tienen como origen el cascarón, el material, el medio ambiente, el hombre, etc., contaminan de manera inevitable los ovoproductos líquidos. Entre dichas bacterias se encuentran con frecuencia las salmonelas, que son parte de la flora presente en el cascarón

Se acepta como denominación de leche a la que proviene de la vaca; en los demás casos se debe indicar la especie productora: cabra, oveja, etcétera. La leche es uno de los alimentos más importantes para el hombre por su aporte de proteínas de alto valor biológico, vitaminas, minerales y energía, entre otras propiedades. La calidad nutricional de este

alimento debe acompañarse de inocuidad, lo cual se logra mediante la protección sanitaria durante toda la cadena alimentaria, desde su formación hasta el consumo, con el propósito de evitar que presente contaminantes físicos, químicos o biológicos en cantidades que puedan afectar la salud de los consumidores. La calidad de la leche depende de un conjunto de propiedades físicas, químicas y biológicas, así como de la ausencia de contaminantes, características que le permiten satisfacer las necesidades de los consumidores.

En este contexto, las prácticas adecuadas de higiene y sanidad establecen las condiciones mínimas necesarias para garantizar la inocuidad, calidad e idoneidad de la leche. En el sentido más amplio, se entiende por calidad de la leche cruda el conjunto de características que determinan su grado de idoneidad para los fines previstos de tratamiento y empleo. En general, se puede mencionar que la leche es de buena calidad cuando reúne las siguientes condiciones:

1. Ausencia total de sustancias perjudiciales para la salud del consumidor (pesticidas, medicamentos, toxinas microbianas, etc).
2. Capacidad de acidificación normal (ausencia de sustancias capaces de inhibir la flora acidoláctica).
3. Baja carga microbiana.
4. Caracteres sensoriales normales.
5. Escaso contenido celular, el cual indica que la leche es normal y procede de una mama sin infecciones.
6. Escaso o nulo contenido de microorganismos indeseables desde el punto de vista tecnológico (coliformes y esporulados butiricos).
7. Composición química normal.

Los residuos y contaminantes presentes en la leche abarcan los grupos de plaguicidas, antibióticos, sulfonamidas, nitrofuranos, fasciolidas, metales pesados, micotoxinas,

bifenilos policlorados, dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos policlorados. nitratos nitritos, nitrosaminas, detergentes y desinfectantes.

UNIDAD IV

TOXICOS ACCIDENTALES EN LOS ALIMENTOS

4.1 Aditivos

Un aditivo es una sustancia o mezcla de sustancias diferentes al alimento, que se encuentran en el mismo, como resultado de producción, almacenamiento o empaçado, añadido intencionalmente para lograr ciertos beneficios, como mejorar el nivel nutritivo, conservar la frescura, impedir el deterioro por microorganismos e insectos, generar alguna propiedad sensorial deseable o bien como ayuda de proceso (Fennema, 1976; Hodge, 1973). En esta definición no se incluyen contaminantes, como lo son los plaguicidas, antibióticos, elementos radiactivos, fertilizantes, metales pesados o el material que inadvertidamente forma parte del alimento (empaques). Su uso se debe limitar a las sustancias que han demostrado un beneficio al consumidor y en caso de riesgo para la salud, este debe ser prácticamente no tóxico y debidamente evaluado en sus aspectos toxicológicos, (Crampton, 1977; Cuadro I)

CUADRO I

Beneficios del uso de aditivos: sensoriales,
estéticos y cosméticos

SABOR/OLOR	APARIENCIA	ESTABILIDAD	TEXTURA	EMPAQUE
Aroma	Color	Conservadores	Firmeza	Sanidad
Sabor	Claridad	Antioxidantes	Seco	Etiqueta
dulce	Opacidad	Emulsificantes	Polvoriento	Conservación
ácido	Espuma	Dispersantes	Masticable	Atracción
salado	Turbidez		Retención	Estabilidad
amargo			humedad	
Sensaciones			Fracturable	
pungente				
frescura				

El uso de aditivos tiene que estar regulado por la ética profesional, ya que deben reportar un beneficio al alimento, ya sea mejorándolo o aumentando su vida de anaquel. Es decir, que un aditivo no debe ser usado por el sólo hecho de que existe o bien para encubrir

defectos en los alimentos, deben de usarse dentro de las normas de buenas prácticas de manufactura nacionales e internacionales. Su exceso significaría, que en vez de ser aditivos serían contaminantes o se estaría cometiendo un fraude. Vale comentar que algunas legislaciones prefieren considerarlos como contaminantes intencionales porque son añadidos en una forma consciente y para un propósito específico.

Uno de los manuales clásicos sobre aditivos es el de Furia (1972) donde se considera que existen más de 3,000 sustancias empleadas para este fin. Debido al gran número de compuestos usados, así como el hecho de que una considerable cantidad de ellos es ingerida de por vida, ha hecho que se lleven a cabo diversos estudios que garanticen su inocuidad de consumo. En algunos países la legislación al respecto exige que se realicen diferentes pruebas toxicológicas para demostrar la ausencia de efectos indeseables en humanos. Para esto, muchas veces se requieren estudios con dos especies de animales, llevándose a cabo pruebas agudas, es decir, una cantidad excesiva administrada en una dosis, así como pruebas crónicas, cuyos niveles de administración son bajos, pero por tiempo prolongado, en que muchas veces se contempla una exposición al compuesto de por vida. Este último tipo de pruebas, trata de reflejar la forma en que se consumiría un aditivo en la alimentación humana.

Debido al riesgo toxicológico que pudiese implicar un aditivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como otras organizaciones internacionales para la agricultura y para la alimentación; por ejemplo (FAO) ha sugerido una ingesta diaria aceptable (IDA), en base al peso corporal del individuo, siendo la cantidad de aditivo (u otro compuesto) en un alimento, que puede ser ingerido diariamente en la dieta, durante toda la vida, sin que se presente un riesgo para la salud humana, basándose en estudios de toxicidad aguda y prolongada (FAO/WHO, 1975). Además, se debe aplicar un factor de seguridad que consiste en usar una concentración 100 veces menor respecto a la dosis en la cual no fueron detectados efectos adversos (Oser, 1978).

Por otro lado, los altos costos de las pruebas toxicológicas agudas que, en 1981 tenían un precio de 7,840 a 56,000 dólares o de las crónicas de 224,000 a 504,000 dólares, ha hecho que el número de nuevos aditivos sea cada vez menor y que varios de los ya existentes reafirmen su uso, por haber sido ampliamente usados y hasta la fecha no han reportado

casos graves. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América, se tiene una clasificación para aditivos que a través de los años han demostrado ser inocuos para la salud humana, siendo conocidos como "GRAS" (Generally Recognized as Safe) o sea "generalmente reconocidos como seguros".

Sin embargo, esta clasificación no es absoluta ya que algunos han sido reconsiderados respecto a su seguridad de empleo en alimentos, como en el caso del Rojo Dos (Emerson, 1981). Además de las pruebas toxicológicas antes mencionadas, hay otras como las que detectan mutaciones, alteraciones durante el embarazo, alergias, teratogénesis, etc. Todo esto, obviamente, incrementa el costo de los estudios. Dentro las sustancias "Gras" se deben considerar a los sabores, evaluando su potencial toxicidad, conocer los compuestos que forman un sabor es por demás complejo, pero aun así tiene que ser regulado, se requiere vigilar que sustancias sin mayor interés o por falta de datos toxicológicos sean eliminadas de la lista Gras, por ejemplo: 2-metil-5-vinilpirazina, o-vinilanol y ambretalmizcle (Smith, et al, 1996).

Entre los aditivos que han logrado relativamente demostrar su seguridad de empleo en los alimentos, está el aspartamo, el cual es un péptido formado por el ácido aspártico y el metil-Ester de fenilalanina, siendo aprobado por el FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos de América como edulcorante para cereales, gomas de mascar, bebidas en polvo, café, té, pudines, bebidas carbonatadas, productos lácteos, etc., (Calorie Control Council, 1981; Inglett, 1981). Mientras que otros compuestos están pendientes de demostrar su inocuidad de empleo, como sería el poliazúcar obtenido de la unión Ester de sacarosa y un polímero de alcohol vinílico. Este último compuesto es interesante, ya que puede interaccionar con las papilas gustativas para causar un efecto edulcorante, sin embargo, no es biotransformado, por lo que su ingesta no representa un exceso de calorías (Maugh, 1982).

En contraparte se debe descartar la práctica de agregar dietilenglicol a los vinos, a pesar de que este compuesto imparte un sabor dulce y agradable a los vinos (Achiron, y Smart, 1985), pero puede biotransformarse en oxalato, el cual es tóxico.

Otro aditivo reciente, que incluso llegó a distribuirse en casas de productos naturales en los Estado Unidos de América, es el "Bloqueador de Almidón" que en realidad son

inhibidores proteicos de las amilasas los cuales se pueden obtener de las habichuelas. El efecto de inhibición impide que el almidón sea ingerido, evitando que éste se asimile, con el riesgo de complicarse con diarreas. Por otro lado, no se cuenta con datos sobre estudios prolongados (crónicos), indicando que debe ser ampliamente analizado en el laboratorio antes de que se piense en comercializarlo (Seligmann y Witherspoon, 1982).

Al hablar de aditivos, muchas veces implica peligro para la mayoría de los consumidores, ignorando los beneficios que de ellos se obtienen, por esto hay que resaltar que algunos compuestos se emplean para aumentar el contenido nutricional, evitar la formación de tóxicos, evitar intoxicaciones, reducir costos de producción, aumentar la disponibilidad de productos e incluso por razones de conveniencia y apariencia (Kramer, 1978; Lechowich, 1981; Oser, 1978; Roberts, 1978). Es decir que se debe considerar el balance entre riesgo y beneficio al emplearse aditivos (Graham, 1981). El riesgo se define como la amenaza a la vida o la salud humana por el uso de químicos, mientras que los beneficios se pueden considerar en cuatro categorías:

- a) Para la salud y la nutrición humana;
- b) Apariencia;
- c) Conveniencia, y
- d) Proporcionar mayor disponibilidad de alimentos.

En términos generales, al productor le representa un tiempo mayor de almacenamiento; mientras que para el consumidor le puede significar menos desperdicios, así como seguridad en el consumo de alimentos (Lechowich, 1981; Lucas, 1971; Keferstein, 1983)

Otro aspecto que debe considerarse es el caso de los compuestos que pueden ser utilizados como ayuda de proceso y que podrán quedar en forma residual en el alimento, por ejemplo, la eliminación de sabores amargos con divinilbenceno de poliestireno como adsorbentes de naringinina (Manlan, 1990).

Entre las nuevas tendencias de uso de aditivos están el empleo de crioprotectores en pastas de pescado (surimi) como lo serían: sorbitol, lactitol, palatinit y polidextrosa los cuales están

bajo estudios toxicológicos para su empleo en alimentos, aparentemente no se ha encontrado efectos adversos (Sych et al, 1990). Dentro de todas las actividades de la vida, una es la de alimentarse, sin embargo, al ingerir alimentos no se está libre de ciertos riesgos. En el cuadro 2, a pesar de que podrían ser alarmante los números, se debe considerar que son riesgos y estimaciones; en la realidad se depende de muchos factores, como son los diferentes mecanismos de eliminación de compuestos tóxicos, así como de una alimentación balanceada, lo cual contrarresta los efectos dañinos.

CUADRO 2

Riesgo de muerte por ingestión de comidas o bebidas (Oser, 1978)

ALIMENTO O BEBIDA	CANTIDAD	RIESGO DE MUERTE EN UN MILLÓN DE PERSONAS AL AÑO	TÓXICO RELACIONADO
Vino	1 Botella al día	75	Alcohol
Cerveza	1 Botella al día	20	Alcohol
Crema de cacahuete	4 cucharaditas al día	40	Aflatoxina
Carne asada	25 g/semana	0,4	Hidrocarburos policíclicos (benzopireno)
Leche	250 ml al día	10	Aflatoxina

Entre los diversos tipos de aditivos se pueden citar: conservadores, colorantes, potenciadores, antioxidantes, saborizantes, edulcorantes nutritivos y no nutritivos, vitaminas, aminoácidos, nucleótidos, carbohidratos (gomos, azúcares, etc.), estabilizadores, espesantes, emulsificantes, enzimas, minerales, etc.

Como se puede apreciar, sería imposible el tratar de analizar a la totalidad de ellos, por lo que a continuación se discutirán algunos aditivos de importancia en alimentos, sin que esto quiera decir que son los únicos empleados.

4.2 Contaminación de alimentos con tóxicos a través de la cosecha

Los consumidores demandan alimentos con una calidad cada vez mayor y esperan que esa calidad se mantenga durante el periodo entre su adquisición y su consumo.

Desde que el alimento se origina, bien en la granja (alimentos de origen animal) o en el campo (alimentos de origen vegetal), hasta que llega al consumidor, a nuestra mesa, pasa por diversas etapas, que van desde la cosecha o la cría, hasta el procesado. El alimento, durante estas etapas es sometido a la manipulación de distintas personas, como son el productor, el transportista, el proveedor, el procesador, el cocinero, el ama de casa, y en todas ellas, el alimento puede sufrir procesos de contaminación, deterioro y/o alteración.

En un sentido amplio de la palabra, puede considerarse “alteración” como cualquier cambio en un alimento que le convierte en inaceptable para el consumidor, ya sea por cuestiones relacionadas con la calidad o con la seguridad. En consecuencia, se define la “vida útil” de un alimento como el tiempo en el que un alimento conservado en unas condiciones determinadas reúne tres condiciones: es seguro, mantiene unas características químicas, físicas, microbiológicas y sensoriales adecuadas, y cumple las especificaciones nutricionales declaradas en su etiquetado.

Los alimentos en el origen pueden verse contaminados y/o alterados fundamentalmente por el efecto que sobre ellos ejercen los tóxicos ambientales, los contaminantes agrícolas y los productos ganaderos.

CONTAMINACIÓN PRODUCIDA POR TÓXICOS AMBIENTALES

Los tóxicos ambientales se liberan al medio ambiente y se depositan en los distintos compartimentos medioambientales agua y suelo, así como en vegetales, y animales. Los más importantes son los denominados COPs (Compuestos Orgánicos Persistentes) y los metales.

4.2.1 Plaguicidas

Los plaguicidas son sustancias químicas cuya finalidad es la de proteger al hombre o a sus animales domésticos de las enfermedades causadas por vectores o bien para mejorar la producción de alimentos (Ecología Humana y Salud, 1983). Por medio de herbicidas, fungicidas, rodenticidas, molusquicidas e insecticidas; siendo los últimos los de mayor

importancia, ya que los insectos como grupo han logrado sobrevivir a lo largo de 200 millones de años por medio de diferentes adaptaciones al ambiente. De este modo se puede explicar que aproximadamente quince mil especies sean consideradas indeseables por las enfermedades a las que están asociados o bien por ser responsables de una considerable destrucción de alimentos (Salmeron de Diego y Salmeron de Diego Sandoval, 1977 y 1983; Sheppard, 1985; Van den Bosh, 1979). En otros casos, las plagas como roedores o aves pueden dañar a los alimentos por contaminar a los alimentos con excreta o con restos de pelos o plumas (Baur, 1984, Baur y Jackson, 1982, Velasco y Nava, 1988).

Sin embargo, hay que resaltar el hecho de que los plaguicidas y en general cualquier contaminante pueden permanecer en los alimentos en su forma activa aún después de cocinados o ingeridos. También se hace notar que no estarán listados como ingredientes o aditivos en la etiqueta, ya que la intención primaria de cualquier proceso no es usarlos como parte del alimento; es decir, en varias ocasiones se puede estar expuesto a compuestos de origen desconocido y no se puede predecir cómo, cuándo, cuánto, en dónde, con qué frecuencia, qué lugar, etc., van a estar presentes estos compuestos. (Alpuche, 1991; Jacobson. 1972; Keith y Telliard, 1979; Smith, 1982).

En pruebas realizadas en supermercados de Nueva York, San Luis y San Francisco en los Estados Unidos de Norteamérica, se encontró que, de 87 pruebas para detectar plaguicidas, 82 no dieron ningún resultado positivo de identificación de estos compuestos, y de los 5 casos restantes, estaban por abajo de los límites permitidos.

Excepto por un sólo caso de una naranja contaminada con 2,6 mg/Kg de Bemoyl (uno de los fungicidas más comúnmente usados en la agricultura). En base a este estudio la Agencia de Protección del Ambiente de este país, estimó que, si todas las naranjas estuviesen contaminadas al mismo nivel de este fungicida, implicaría un incremento de un caso de cáncer por cada 166,000 personas (Mc Aceliffe et al, 1987). Otro compuesto que ha provocado dudas sobre el manejo de compuestos químicos es Alar (daminozida), el cual es una hormona reguladora del crecimiento de manzanas, se le considera como posible cancerígeno, situación que ha causado algunas dudas en diferentes medios científicos por la validez de estos datos. (Institute of Food Technologyst's, 1990)

Durante el desarrollo de los insecticidas, se pensó que serían los compuestos ideales para el control de plagas, así como un medio para aumentar la disponibilidad de alimentos a corto plazo. Sin embargo, su efecto crónico no fue considerado o bien se pensó que el beneficio superaría ampliamente el riesgo que representa su presencia. No transcurrió mucho tiempo para que se cambiara este concepto ya que sobrevivieron las especies de insectos capaces de biotransformar estos compuestos, ya sea por medios enzimáticos, por excreta rápida o por una lenta absorción; de tal forma que surgen los insectos resistentes mucho más difíciles de combatir. Paralelamente a este problema se presenta la persistencia de los plaguicidas, debido a su estabilidad química trae como consecuencia su acumulación en el medio ambiente, muchas veces con un efecto de biomagnificación o bioacumulación en las cadenas alimenticias (Sosulsky y Mahmoud, 1979; Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente. 1981) o bien destruyendo algunas especies de insectos útiles como las abejas, así como algunos peces y aves.

Entre los efectos de los insecticidas que se encuentran presentes en los alimentos como residuos contaminantes, está el riesgo de cáncer en humanos, el cual puede ser causado por compuestos de tipo epigénico, o sea los que promueven la formación de tumores a dosis bajas, con poca o ninguna interacción con el material genético (ADN), como se presupone con el diclorodifeniltricloretano (DDT).

En contraparte están los carcinógenos genotóxicos (aflatoxinas y nitrosaminas) que forman tumores por interacción directa con el ADN (Emerson, 1981).

Actualmente se cuenta con una gran variedad de compuestos que funcionan como insecticidas, entre los más usados están: organoclorados, ciclodienos, organofosforados, carbamatos, nicotinoides, rotenoides, piretroides, etc. Cabe señalar que una gran parte de los insecticidas actúan inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa. Basándose en esta propiedad Chin y Sangler (1980) han desarrollado pruebas automatizadas in vitro para poder detectar compuestos con potencialidad de insecticida.

Los plaguicidas son usados por lo general, en bajas concentraciones a nivel casero o masivamente en el campo, siendo, además, los que con mayor frecuencia se encuentran como contaminantes en alimentos. Hay que hacer notar la diferencia de intoxicación producida por la ingestión de alimentos con residuos químicos y de las personas que

trabajan en el proceso de fumigación, en cuyo caso estaríamos considerando intoxicaciones agudas o subagudas de tipo laboral. En esta obra se tratará la relación de los insecticidas en alimentos como contaminantes, los cuales deben ser vigilados por el organismo gubernamental adecuado con el poder legal para establecer las tolerancias respectivas (Diario Oficial, 1988; Duggan, et al 1966; Lauhoff Grain Co. 1978).

Para dar una idea de la magnitud actual de la contaminación por plaguicidas, la FDA analizó 7,394 muestras de alimentos comúnmente consumidos en los Estados Unidos de Norteamérica, así como de 10,719 alimentos de importación, de estos el 1 % de los alimentos nacionales y el 4 % de los importados estaban fuera de las normas permitidas. Los alimentos que presentaron una menor contaminación fueron: huevo, leche y derivados lácteos (anónimo, 1990).

4.2.2 Fertilizantes

Los fertilizantes son uno de los insumos agrícolas indispensables para que los cultivos tengan un mayor rendimiento.

Los fertilizantes son sustancias ricas en nutrientes que se utilizan para mejorar las características del suelo para un mayor desarrollo de los cultivos agrícolas.

Existen tres tipos de fertilizantes:

- **Químicos:** Son nutrientes elaborados por el hombre que, generalmente, son de origen mineral, animal, vegetal o sintético. Dentro de los fertilizantes químicos están los elaborados con los “nutrientes principales” para la tierra, que son nitrógeno, fósforo y potasio.
- **Orgánicos:** Son aquellos que se forman naturalmente con una nula o poca participación del hombre para su formación; pueden ser de origen mineral, vegetal, animal o mixto. Un ejemplo de fertilizante orgánico es el estiércol.
- **Inorgánicos:** Son sustancias derivadas de rocas y minerales que se aplican en el suelo o sustrato para elevar la fertilidad de los cultivos. La harina de roca es un ejemplo de fertilizante inorgánico.

Dentro de los beneficios del uso de fertilizantes en la agricultura encontramos que proveen los nutrientes que le hacen falta a la tierra o sustratos, mejoran el rendimiento de los cultivos y permiten tener una mayor producción agrícola. La intoxicación puede ocurrir si alguien ingiere estos productos.

Los fertilizantes para plantas son levemente tóxicos si se ingieren en pequeñas dosis. Las dosis más altas pueden ser dañinas para los niños. Tocar grandes cantidades de estos fertilizantes puede causar quemaduras graves.

Los ingredientes en los fertilizantes para plantas que pueden ser dañinos son:

- Nitratos
- Nitritos

4.2.3 Metales pesados

Un metal tóxico es aquel que pertenece al grupo de elementos que no son necesarios o benéficos, capaces de causar efectos indeseables en el metabolismo, aún a concentraciones bajas (Sitting, 1976). Los metales que se encuentran en alimentos, deben su presencia a diferentes causas, que van desde su obtención o cultivo, hasta su industrialización y distribución.

Algunos metales como el plomo o el mercurio, pueden considerarse como tóxicos sistémicos, es decir que pueden afectar a más de un órgano, si son ingeridos (sistema gastrointestinal) y distribuidos a diferentes órganos por la sangre.

Los metales pueden jugar un papel importante en el metabolismo normal, por ejemplo: calcio, potasio, sodio, magnesio, hierro, zinc, selenio, manganeso, cobre, molibdeno, cobalto, cromo, sílice, níquel, estaño y vanadio (pendiente de ser evaluado) o bien tóxicos: cadmio, plomo, mercurio, berilio, arsénico y bario (Reilly, 1980).

La toxicidad de un metal depende de la dosis en que se ingiera, así como de la cantidad excretada. A veces la diferencia entre la concentración tóxica y la concentración requerida es mínima, como sucede en el caso del selenio. El selenio a nivel mundial causa problemas de intoxicación en el ganado, ocasionándoles malformaciones en los cascos y huesos además

de otras malformaciones, alteraciones gastrointestinales y dermatitis, se puede acumular como selenocisteína, selenometionina, selenoglutation, etc (en general sustituye al azufre de los aminoácidos). Se acumula en plantas como la Astragalus y Lecythis ollaria. En contraparte se puede citar al plomo, mercurio y cadmio en que no se les ha encontrado ningún efecto benéfico pero sí dañino a concentraciones bajas, además de que son comúnmente encontrados en alimentos como contaminantes. Otro caso de metales dañinos son los radioactivos (Keith y Telliard, 1979), así como de algunos que se consideraban tóxicos, pero en la actualidad se duda de inocuidad, como sucede con el aluminio proveniente de recipientes para cocinar o de empaques, aparentemente puede ser una de las causas que provoca la enfermedad de Alzheimer, ostiodistrofia y esclerosis lateral amiotrófica (Greger, 1985).

Otros metales que ocasionalmente provocan intoxicaciones son por ejemplo el cobre que se requiere para el funcionamiento enzimático (calatasa, peroxidasa) su toxicidad está asociada a hemólisis, hemoglobinuria, alteraciones hepáticas, vómitos e hipotensión (como sulfato de cobre); el germanio se le ha detectado en almejas, atún, frijoles, tomate, se considera que los valores normales son de 0.65 microgramos por mililitro de suero, se acumula en bazo, causa hipotermia, diarrea y problemas respiratorios; al flúor se le ha determinado (10 mg/kg) en té, pescado y en agua; ocasiona cambios en los dientes (hiperostiosis) y rigidez animal, en contraparte se recomienda como medida de control de caries

El talio ha sido empleado para combatir roedores, hormigas (2%), sin embargo, es tóxico tanto para humanos como para mascotas, sus efectos son letales a niveles de 1g de ingesta, se acumula con un período de latencia de cuatro días aproximadamente; se presentan alteraciones táctiles como la falta de presión de los dedos, debilidad muscular, convulsiones, en las hembras ocasiona alteraciones menstruales y en los machos puede llevar a la impotencia.

PLOMO

Este ha sido uno de los metales considerado desde la antigüedad como "nocivo y pestilente", incluso se piensa que fue una de las causas de la caída del Imperio Romano, por haber sido ampliamente empleado para elaborar utensilios domésticos como ollas, copas, jarras, etc.

Sus principales efectos tóxicos fueron caracterizados desde hace unos 2000 años en la cultura grecorromana, llamándosele saturnismo o plumbismo a la enfermedad causada por la ingestión de este metal, en la cual se presenta: pigmentación en glóbulo rojo, un retraso en la maduración de glóbulos rojos de la médula ósea e inhibición de la síntesis de hemoglobina debido a la insuficiencia del ácido δ -aminolevulínico y de coproporfirina III (los cuales son eliminados en orina). Las enzimas δ -aminolevulínicodehidratasa y la sintetasa del grupo hemo son responsables de la formación del porfobilinógeno, así como las de la incorporación de hierro en la protoporfirina IX, siendo las enzimas más afectadas y por lo tanto, la determinación de su actividad sirve como índice de la intoxicación por plomo, antes de que síntomas más graves aparezcan. Estas enzimas son inhibidas a niveles de 0,2 a 0,4 mg/kg. de plomo en sangre. Los síntomas de intoxicación comprenden además de los efectos mencionados, problemas gastrointestinales extendiéndose al sistema nervioso, riñón y corazón.

En los estados iniciales, los pacientes presentan anemia, debilidad y cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, irritabilidad, falta de atención, dolor de estómago y abdomen, estreñimiento y a menudo náuseas; en un estado más avanzado (0,6 mg/kg) los eritrocitos aparecen pigmentados con una disminución de la actividad enzimática. El estudio radiológico muestra un incremento en la densidad de los huesos, especialmente en las epífisis (la parte terminal de los huesos largos). También se puede presentar un oscurecimiento en las heces (debido a un sangrado interior), mientras que las encías pueden presentar la llamada "línea de plomo" o ribete gingival.

Una intoxicación avanzada, involucra al sistema nervioso, lo cual hace que se tenga una gran variedad de síntomas, desde mareos, convulsiones epileptiformes, pérdida de equilibrio (en niños), pérdida de movimientos de músculos (como los de la mano, que se ve flácida), los nervios oculares son afectados, llegándose a perder la vista. También se presenta un exceso de líquido cerebrospinal. Cabe señalar que el plomo proveniente de la contaminación ambiental (aire) causa irritabilidad, ansiedad, depresión, etc. Los síntomas debidos a plomo son a menudo confundidos con deficiencias de vitamina B1, diabetes o intoxicación por arsénico (Chisolm, 1971; Gil y Lizano, 1981; Waldbott, 1973).

Algunos de estos síntomas eran conocidos en la antigüedad e incluso asociados al plomo, según los describen Hipócrates y Plinio. Posteriormente los mismos síntomas se pueden apreciar en algunas pinturas de Ramazzini, donde se observan los efectos de intoxicación por este metal. Finalmente, el plomo se acumula en huesos, reemplazando al calcio (siendo ésta la ruta responsable del almacenamiento aproximadamente del 50% del plomo). Se acumula especialmente en huesos largos (piernas y brazos). En el cuerpo se le puede encontrar como trifosfato de plomo. En ancianos también puede localizarse en tejidos blandos (Omaye, 1982). Se elimina en las heces, y en menor grado en orina, sudor, pelos y huesos. En algunos casos el plomo depositado en los huesos puede causar una reintoxicación si se altera el metabolismo de calcio-fósforo.

A continuación, se muestra el nivel de toxicidad en el hombre

CUADRO 4.3.1.1
Niveles de toxicidad del plomo en el hombre y su balance

CONCENTRACIÓN EN SANGRE □g/100 mL	INGESTA DIARIA PARA OBTENER DICHO NIVEL EN SANGRE	EFECTO
20	0,3	Normal. Sin efectos evidentes
> 40	1,0	Aumento del ácido δ-amino levulínico en orina y sangre
> 80	3,0	Disminución de la cuenta de eritrocitos, cólicos abdominales, anemia, retraso mental progresivo en niños
> 120	10,0	Daño agudo al cerebro y sistema nervioso central

El plomo tiene el número atómico 82, con un peso atómico de 207,19. Entre sus compuestos derivados, con importancia económica, está el tetraetilo de plomo Pb-(C₂H₅)₄, el cual es un líquido utilizado como antidetonante en gasolina. El plomo puede formar varios tipos de aleaciones, siendo la más importante en alimentos la de plomo y estaño, usada en la soldadura de envases metálicos.

La concentración normal de plomo en suelo varía de 2 a 200 mg/kg, de donde puede ser absorbido por las raíces o tubérculos cultivados en este tipo de suelo (Berg, 1969; Berres y Fowles, 1976; Blaxter y Alleroft, 1950; Elfving, et al 1979; Hardh, 1978; Kerin, 1975; Mattk, 1977; Splitter y Feeder, 1979).

Otras fuentes considerables son los recipientes para cocinar, comer o almacenar vino, productos enlatados, tuberías para agua, pinturas, aparatos para destilar, soldaduras de latas, sales para vidriado, joyería, etc. Entre los niños se observa el hábito "pica" o sea ingerir materiales extraños como: arena, yeso de las paredes (con pintura), morder lápices, etc., lo que ha repercutido en intoxicaciones por plomo (Schaffner, 1981).

Se estima que se ingiere aproximadamente 0,35 mg de plomo (en los Estados Unidos de América), de los cuales 0,31 mg provienen de alimentos, principalmente de vegetales que lo han adquirido por deposición. Un factor que influye la concentración de plomo en un vegetal, es su localización respecto a zonas industriales o carreteras (Lucas, 1974).

Aparentemente la absorción de plomo es más peligrosa por vía respiratoria que oral, debido al tamaño de partículas, ya que son menores de un micrón, siendo fácilmente incorporadas en los alvéolos. Si una persona inhala aire en una zona con problemas de tráfico que contenga de 5 a 10 microgramos de plomo por metro cúbico, estará expuesta a 100-300 µg/día.

MERCURIO

El mercurio (Hg) era uno de los medicamentos más populares, incluso en el Siglo XVI se recomendaba para el tratamiento de la sífilis, sin saber exactamente si el paciente moría por la enfermedad venérea o intoxicado con mercurio. El calomel (cloruro de mercurio) fue usado como purga (catártico) popular. En los años 1930's a 40's se les frotaba calomel en las encías de los niños para disminuirles las molestias de la dentición, este calomel se obtenía de la "Raíz de Mandrake", de esta manera los niños podían intoxicarse con mercurio (acrodimia) causándoles dolores externos en las yemas de los dedos. También algunas de sus sales eran usadas como diuréticos y en odontología se ha usado como amalgama en caries. Incluso se ha llegado a sugerir que el comportamiento extraño de Sir Isaac Newton

en sus últimos años fue debido al uso de mercurio en sus experimentos, causándole una intoxicación crónica (Broad, 1981).

En la agricultura se utiliza alquimercurio para evitar el crecimiento de hongos, desgraciadamente este compuesto puede ser incorporado al interior de frutas como la manzana y vegetales. La Organización Mundial de la Salud sugiere por lo tanto una concentración máxima permitida de 0,05 mg/kg (FAO/WHO. 1973); sin embargo, en los Estados Unidos de América se prohíbe su venta con sólo estar contaminado. Otro de sus principales usos es la elaboración de papel, así como en pañales para evitar la presencia de hongos.

Uno de los aspectos más peligrosos del mercurio, es su deposición en los lodos de lagos, sobre todo cuando se tienen industrias de papel o de cloro y sosa en sus cercanías. En este caso el mercurio puede llegar a 1800 mg/kg e incluso ser biotransformado a metilmercurio por varias bacterias entre las cuales está la *Methanobacterium amelanskis*. Aclarando que los derivados orgánicos, etil, fenil, metilmercurio, son más tóxicos que el metal. En la cadena alimenticia, el alquimercurio se bioacumula, ya que primero es absorbido por el planctón, que posteriormente será ingerido por peces para ser acumulado en su grasa, especialmente por animales que tienen un metabolismo acelerado como el atún. El Hg tiene una vida media de 200 días en peces, pero en la cadena alimenticia puede bioacumularse hasta que las aves marinas, ballenas y focas lo acumulen a concentraciones superiores.

El tipo de síntomas asociados a una intoxicación con mercurio, dependen si es como elemento o algún derivado. El mercurio inorgánico se absorbe por inhalación o por contacto. El cuerpo tiende a acumular mercurio en pelo, riñón y timo. Respecto a derivados orgánicos se puede citar el caso clásico de Japón durante los años de 1953 a 1960, se presentaron una serie de problemas que al inicio se consideraron inespecíficos en la ciudad de Minamata, algunos habitantes mostraron irritabilidad, cansancio, dificultad para ingerir alimentos, visión borrosa, problemas auditivos, pérdida de la coordinación muscular, hinchazón de encías, diarrea e inanición y muerte. Este problema fue asociado a una fábrica productora de plásticos que descargaba sus desperdicios de Hg en la bahía y río Minamata. Los pescados de esta región contenían hasta 102 mg/kg (peso seco). Esta contaminación resultó en la muerte de 43 personas y 111 intoxicaciones irreversibles. En Niigata se

presentó algo similar debido al consumo de pescado, 3 veces al día, con una concentración de 5-20 mg/kg de Hg (Lucas, 1974).

El mercurio orgánico afecta principalmente al cerebro, penetrando fácilmente a través de membranas, circula en sangre unido a eritrocitos, depositándose finalmente en el cerebro. El metilmercurio causa atrofia en las células del cerebro, cerebelo y corteza, provocando entumecimiento de los dedos, labios y lengua; también se presenta dificultad para hablar, falta de coordinación, sordera, visión borrosa y disminución del campo visual (Alcaraz, et al 1983). Los alquilmercurios pueden atravesar la placenta afectando al feto por la dieta o al ambiente de la madre, quien puede no presentar síntomas de intoxicación. El metilmercurio también puede inducir una ruptura anormal de los cromosomas resultando en un cromosoma extra (Hodge, 1973 y Waldbott, 1973).

4.3 Contaminación de alimentos con tóxicos a través de los procesos de preparación de alimentos

Una conservación adecuada de los alimentos es imprescindible para evitar las alteraciones naturales y la proliferación y contaminación por microorganismos, dependiendo la forma de conservar de la naturaleza de los mismos. Así, hay alimentos que se conservan adecuadamente mediante el frío; otros solamente necesitan ser preservados de la luz, del oxígeno del aire o de la humedad. Algunos de los factores más importantes que influyen en la contaminación/alteración de los alimentos durante su almacenamiento se detallan a continuación:

REACCIONES POR LUZ Y CALOR

Los componentes de los alimentos pueden reaccionar por luz o calor durante su cocinado procesado o almacenamiento y dar lugar a derivados más o menos tóxicos. Durante su almacenamiento pueden producirse productos tóxicos procedentes de la degeneración o enranciamiento de las grasas (hidroperóxidos, peróxidos y radicales libres), que producen alteraciones cardiovasculares.

CONTAMINACIÓN POR MICOTOXINAS

Durante el almacenamiento los mohos en determinadas condiciones de humedad y de temperatura producen una amplia variedad de metabolitos secundarios, algunos de los cuales producen efectos tóxicos para el hombre y los animales. A estos metabolitos fúngicos se desconoce con el nombre de micotoxinas y a las enfermedades ocasionadas por la acción de estas se les denomina micomitosis.

Las micotoxinas son compuestos químicos de bajo peso molecular, muy reactivos, que al reaccionar con distintas moléculas de las células eucariotas dan lugar a efectos tóxicos mutagénicos y cancerígenos. Se dan con más frecuencia en aquellas zonas donde la temperatura y la humedad. Las principales micotoxinas que se pueden encontrar en los alimentos son las aflatoxinas, ocratoxina, patulina, esterigmatocistina, tricotecenos, y zearalenona, entre otras.

CONTAMINACIÓN DEBIDA A LOS ENVASES

El envase cumple diversas funciones de gran importancia: contener los alimentos, protegerlos del deterioro químico y físico, y proporcionar un medio práctico para informar a los consumidores sobre los productos.

Cualquier tipo de envase, ya sea una lata, una botella o un frasco de cristal, o un envase de cartón, contribuye a proteger los alimentos de la contaminación por microorganismos, insectos y otros agentes contaminantes. Asimismo, el envase preserva la forma y la textura del alimento que contiene, evita que pierda sabor o aroma, prolonga el tiempo de almacenamiento y regula el contenido de agua o humedad del alimento. En algunos casos, el material seleccionado para el envase puede afectar a la calidad nutricional del producto. Por ejemplo, los envases opacos como los cartones en los que se envasan los productos lácteos evitan que se pierda riboflavina, una vitamina fotosensible, por exposición del producto a la luz solar.

El envase permite asimismo a los fabricantes ofrecer información sobre las características del producto, su contenido nutricional y su composición.

Los componentes de los envases deben cumplir unas normas básicas de seguridad para evitar posibles contaminaciones o la transferencia o migración de compuestos desde el envase al alimento. De ahí que solo se puedan utilizar como componentes de los envases aquellos legislados en las listas positivas.

4.3.1 Braseado o ahumado

Los alimentos también se pueden contaminar con sustancias químicas, procedentes de distintas fuentes, dando lugar a intoxicaciones en el consumidor. Los tóxicos de origen químico ocasionan a una intoxicación crónica debida a la acumulación en el organismo humano de sustancias tóxicas que se encuentran en el alimento en pequeñas cantidades.

Las sustancias químicas tóxicas pueden llegar a los alimentos por distintos procedimientos, los más frecuentes son el almacenamiento en condiciones inadecuadas, el uso de pesticidas en la agricultura, y las deficientes condiciones higiénicas en la manipulación del alimento. Los agentes tóxicos también pueden surgir mediante la preparación y manipulación del alimento.

DIOXINAS

Se encuentran en alimentos ahumados, y aquellos que han sido sometidos a altas temperaturas, pescados ahumados, aceites muy calentados, carnes a la brasa, etc. Tienen poder cancerígeno.

NITRITOS

Los nitritos son los conservantes habituales que se utilizan para elaborar embutidos, son muy beneficiosos a las concentraciones permitidas, pero a altas concentraciones pueden ser peligrosos. Los nitritos pueden aparecer en el braceado y ahumado de carnes secas.

4.3.2 Fritura

AMINAS HETEROCÍCLICAS

Se originan como consecuencia de los procesos de ebullición prolongada (brasas) y frituras o asado en la plancha o la parrilla, de carnes y pescados principalmente, aunque se pueden producir en cualquier alimento proteico cocinado por encima de 100°C. Son sustancias potencialmente hepatocarcinogénicas.

ACROLEÍNA (RANCIDEZ HIDROLÍTICA)

Durante el proceso de fritura, al calentar cualquier aceite vegetal, se produce acroleína, El fenómeno se denomina rancidez hidrolítica porque el glicerol procedente de los diglicéridos se deshidrata a altas temperaturas dando lugar a la formación de acroleína.

Esta sustancia es un importante irritante de piel y mucosas (nasal, ocular, bronquial y digestiva). Es más abundante en alimentos fritos en aceites recalentados, viejos, estropeados o de mala calidad y puede hacernos pasar un mal rato durante la digestión debido a su carácter irritante.

TÓXICOS DERIVADOS DE LA OXIDACIÓN DE LOS LÍPIDOS

Durante el periodo de enranciamiento oxidativo de las grasas y aceite, se van a ir generando una serie de sustancias que pueden resultar dañinas si se consumen en exceso, como:

- Productos aromáticos (cetonas y éteres) que son la fuente de malos olores, además de poseer efectos antinutritivos originados por la oxidación de vitaminas y ácidos grasos esenciales.
- Epóxidos a partir de las grasas peroxidadas, lo que se traduce en una actividad citotóxica y carcinogénica.
- Aldehído malónico, como consecuencia de la autooxidación de ácidos grasos poliinsaturados, favorecida por el calentamiento.

4.3.3 Reacción de Maillard: acrilamida

TÓXICOS DERIVADOS DE REACCIONES CON HIDRATOS DE CARBONO.

De las posibles y numerosas reacciones que los glúcidos alimentarios pueden sufrir como consecuencia de procesos tecnológicos, destacan la reacción de Maillard y la caramelización.

PARDEAMIENTO NO ENZIMÁTICO

La reacción de Maillard (pardeamiento no enzimático) o reacción responsable de la producción de ciertos pigmentos pardos en los alimentos, se origina al reaccionar los aminoácidos y los azúcares. Sólo tiene lugar en procesos de cocción, fritura, evaporación o secado, porque necesita un gran aporte de energía inicial. Como consecuencia, se forman una serie compleja de nuevos compuestos (se han hallado en unos 400 productos diferentes) que confieren cambios en el color, olor y sabor de los alimentos procesados, los cuales a menudo resultan agradables desde el punto de vista organoléptico (color del pan, olor del café tostado, color de cerveza, etc.) pero que tampoco están exentos de efectos tóxicos y antinutricionales.

La acrilamida es una de estas sustancias químicas que se crea de forma natural en productos alimenticios que contienen almidón durante procesos de cocción cotidianos a altas temperaturas (fritura, cocción, asado y también durante procesos industriales a 120°C y a baja humedad). Puede causar cáncer en animales, mientras que en humanos ciertas dosis también pueden ser tóxicas para el sistema nervioso, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Debido a que cualquier nivel de exposición a una sustancia de este tipo podría dañar el ADN y provocar la aparición de cáncer, los expertos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) concluyen que no pueden “establecer una ingesta diaria tolerable (IDT) de acrilamida en alimentos”; pero sí estiman el rango de la dosis en el que la acrilamida tiene más probabilidad de causar una pequeña “pero apreciable incidencia de tumores u otros efectos adversos potenciales”.

CARAMELIZACIÓN.

Llamada también pirólisis, es una reacción de oscurecimiento que tiene lugar cuando los azúcares se calientan por encima de su punto de fusión. Las caramelizaciones son procesos muy agresivos, debido a las altas temperaturas que se alcanzan, lo que conduce a una considerable degradación de los azúcares y a la formación de caramelos de distintas coloraciones y aromas. Al igual que en el caso anterior, entre los diversos compuestos que se generan, algunos pueden tener carácter tóxico y, más concretamente, poder mutágeno y carcinogénico.

4.3.4 Aminas heterocíclicas

Son sustancias químicas que se forma cuando la carne de res, de aves o el pescado se cocinan a temperaturas altas como, por ejemplo, durante las frituras o los asados, al horno o a la parrilla. Las AHC son carcinógenas (sustancias que pueden causar cáncer). También se llama AHC.

Las aminas heterocíclicas (AHC) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) son sustancias químicas que se forman al cocinar carne de músculo, ya sea carne de res, de cerdo, de pescado o de aves, y al usar métodos de cocción a altas temperaturas, como freír en sartén o asar a la parrilla a fuego directo

Las aminas heterocíclicas son compuestos químicos que contienen al menos un anillo heterocíclico, que por definición tiene átomos de al menos dos elementos diferentes, así como al menos un grupo amina. Las funciones biológicas de las aminas heterocíclicas varían, incluyendo vitaminas y carcinógenos.

4.3.5 Nitrosaminas

Las nitrosaminas se definen como: tipo de sustancia química que se encuentra en los productos de tabaco y en el humo del tabaco. Las nitrosaminas también se encuentran en muchos alimentos, incluso pescados, cerveza, alimentos fritos y carnes. Algunas nitrosaminas producen cáncer en los animales de laboratorio y pueden aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer en los seres humanos.

Son compuestos químicos cuya estructura química es $R_1N-N=O$. Algunas nitrosaminas son carcinógenas. En general, las nitrosaminas se forman solamente cuando una amina secundaria o terciaria reacciona con ácido nitroso. Aunque este ácido es inestable, se puede formar a partir de nitritos (NO_2) en medio ácido. La mayoría de los sartanes contienen un anillo tetrazol, para cuya formación se necesita nitrito de sodio.

Bibliografía

Atteneri Marrero Suárez. Manual de formación básica para manipuladores de alimentos R.D. 3484/2000. Control canario de calidad y seguridad y FECAO, 2007.

Ángel E. Caballero Torres. Temas de Higiene de los alimentos. Ed Ciencias Médicas, La Habana, Cuba, 2008.

Antonio Pla Martínez, Antonio Hernandez Jérez, Fernando Gil Hernández. Evaluación de la toxicidad de aditivos y contaminantes presentes en los alimentos (ebook). Ed. Díaz de Santos S.A, Madrid, 2012.

Gaurciño M Rosa. Departamento de Ciencias Analíticas. Facultad de Ciencias. UNED. Contaminación de los alimentos durante los procesos de origen y almacenamiento. 2019

Facultad Vasca para la seguridad agroalimentaria. Tóxicos naturales en alimentos. 2017

Fichas ELIKA sobre sustancias indeseables (Aflatoxinas, OTA, micotoxinas, nitratos, histamina). 2017

Adiga, P., Rao, S. and Sarna, P. (1963). Some structural features and neutotoxic action of acompound from Lathyrus sativus seeds. Curr. Sci. 32, 253-155

Adrianova, M. (1970). Carcinogenic Properties of the Red Food Dyes Amaranth, Poceau SX and Ponceau 4R. Vop. Pitan. 29(5), 61.

Aguilar, C.A. y Zolla, C. (1982). Plantas tóxicas en México. Ed. Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

Alcaraz, V.M.; Colotta, V.A. y Laties, V.G. (1983). Drogas y conducta. Ed. Trillas. México p. 299- 311. 1983.

Evaluation of certain contaminants in food (Eighty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series WHO Technical Report Series, No.1002, 2017.

Evaluation of certain food additives and contaminants. (Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 947, 2007.

Evaluation of certain mycotoxins (Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 906, 2002.

Evaluation of certain food additives and contaminants (Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 884, 1999.