

TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS

DR. PEDRO VALLE VEGA

Profesor de Toxicología de Alimentos
Departamento de Alimentos y Biotecnología
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

M. en C. BERNARDO LUCAS FLORENTINO

Profesor de Toxicología de Alimentos
Departamento de Productos Naturales
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de Salud Pública
Centro Nacional de Salud Ambiental

México, D.F. 2000

INTRODUCCIÓN

La toxicología relacionada con los alimentos ha alcanzado un estado preponderante en los últimos años, como puede apreciarse por la cantidad considerable de relatos médicos publicados en diferentes revistas y textos especializados donde se mencionan desde malestares leves hasta casos fatales como el del botulismo o intoxicaciones por marea roja.

Respecto al origen de los tóxicos en alimentos, se pueden considerar cuatro fuentes principales: naturales, intencionales, accidentales y generadas por el proceso, aunque en algunos casos, los tóxicos puedan pertenecer a más de una categoría.

Los tóxicos naturales pueden causar ocasionalmente problemas, debido a que pueden encontrarse inesperadamente en alimentos con una concentración mayor a la normal, o bien se pueden confundir especies tóxicas con inocuas como sucede frecuentemente con algunos hongos comestibles, tal es el caso del *Agaricus* que se confunde con el tóxico *Amanita phalloides*, que incluso puede llegar a causar la muerte.

Los tóxicos intencionales son sustancias ajenas al alimento, agregadas en cantidades conocidas para lograr un fin particular, como son los aditivos. Estos compuestos no son absolutamente inocuos, incluso algunos de ellos se han considerado como potencialmente tóxicos lo que ha generado una gran controversia entre investigadores, debido a que aunque las pruebas toxicológicas han demostrado su inocuidad para la mayoría de los consumidores, se pueden presentar malestares en personas hipersensibles. Sin embargo si no se usaran aditivos sería muy difícil disponer de una amplia variedad y cantidad de alimentos en las áreas urbanas, donde se ha concentrado el mayor porcentaje de la población en los últimos años, que demandan alimentos para su subsistencia.

Los tóxicos accidentales representan por lo general el mayor riesgo para la salud, a diferencia de los anteriores, no se conoce la cantidad, frecuencia, tipo de alimento asociado, o como llegó al alimento. En ocasiones se trata de un tóxico poco conocido como la *Ipomeomaron* de los “camotes” o batatas (*Ipomea batatas*) y resulta difícil el diagnóstico de la intoxicación. A esto se puede aunar la falta de laboratorios analíticos para determinar la identidad y concentración de estos compuestos. En muchas ocasiones las intoxicaciones alimentarias son tratadas como las producidas por virus y bacterias.

Los tóxicos generados por proceso, son el resultado de la transformación de los alimentos a través de diferentes estados de elaboración; desde su cocimiento, estabilización, formulación, mezclado, esterilización, transporte, etc. Estos tóxicos pueden originarse por procesos tan simples como es el asado de carnes, durante el

cual se generan diferentes hidrocarburos aromáticos policíclicos, muchos de ellos con propiedades cancerígenas.

Este documento está orientado a discutir los tóxicos naturales, internacionales y accidentales y se dará un bosquejo de los tóxicos que son generados por procesos de los alimentos. Se pretende resaltar los temas de mayor importancia de los tóxicos presentes en los alimentos, así como revisar diferentes conceptos tanto básicos como específicos, asociados con problemas cotidianos. También se trata de fomentar la discusión, crítica y aplicación de los temas para lo cual se incluye un anexo con cuestionarios.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	
I FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGÍA	1
1. Reseña histórica	1
2. Factores implicado en la intoxicación	6
2.1 Carácter tóxico del agente xenobiótico	7
2.2 Sistema biológico	9
2.3 Vía o ruta de absorción	12
2.4 Tiempo de interacción del agente tóxico	16
2.5 Excreción del agente tóxico	16
3. Relación dosis respuesta.....	18
3.1 Dosis letal media (DL50)	21
3.2 Otros índices toxicológicos comunes	24
3.3 Factores biológicos que influyen en la toxicidad	26
3.4 Reabsorción de tóxicos	28
4. Índices toxicológicos	29
5. Dosis donde no se observa efecto adverso	29
6. Factor de seguridad	30
7. Ingesta a dosis diaria admisible	31
8. Límite máximo residual	32
II PROCESO DE BIOTRANSFORMACIÓN	35
1. Panorama general	35
2. Relaciones fase I	36
2.1 Hidroxilación aromática.....	37
2.2 Hidroxilación heterocíclica.....	39
2.3 N-Dealquilación	40
2.4 N-Hidroxilación	40
2.5 Desulfuración	41
2.6 Reacciones de oxidación no microsomal	42
2.7 Reducción	43
2.8 Hidrólisis	44
3. Relaciones de fase II	46
3.1 Glucuronidación.....	46
3.2 Sulfatación	49
3.3 Conjugación con glutatión.....	50
3.4 Otros procesos de conjugación	52
4. Integración del proceso de biotransformación	53

III AGENTES TÓXICOS NATURALMENTE PRESENTES EN LOS ALIMENTOS. INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGÍA DE ALIMENTOS	56
1. Evolución en la disponibilidad de los alimentos	56
2. Introducción a la toxicología de los alimentos.....	
60	
3. Leguminosas	64
3.1 Glucósidos cianogénicos.....	66
3.2 Promotores de flatulencia	71
3.3 Inhibidores de tripsina	72
3.4 Fitohemaglutininas	74
3.5 Saponinas.....	77
3.6 Favismo.....	80
4. Cereales.....	82
4.1 Toxinas producidas por hongos (micotoxinas)	82
4.2 Ácido fítico.....	93
4.3 Inhibidores de amilasas	93
5. Bebidas estimulantes	94
5.1 Cafeína	94
5.2 Teofilina	96
5.3 Teobromina	96
6. Péptidos y proteínas tóxicas	96
6.1 Anatoxina y falotoxina	96
6.2 Islanditoxina	97
6.3 Toxina botulínica	98
6.4 Toxinas de stafilococcus sp.	100
6.5 Toxinas de clostridium perfringens	101
6.6 Diferenciación entre infección e intoxicación	101
7. Aminoácidos tóxicos	102
7.1 Latirismo	104
7.2 Selenoaminoácidos	107
7.3 Canavanina	108
7.4 L-Dopa	108
7.5 Hidroxi -L- triptófano (5HTP)	109
7.6 α-Amino -β- metilamino propiónico	109
7.7 Mimosina	109
7.8 Djenkol	110
7.9 Hipoglicina A	110
8. Gosipol	111
9. Capsaicina	112
10. Solamina y chaconina	113
11. Sustancias bociogénicas	114
12. Cicacina	120
13. Toxinas en mariscos y peces	121
13.1 Saxitoxina	122
13.2 Tetradoxina	124
13.3 Ciguatera	125
14. Antivitaminas	125
15. Tóxicos presentes en la miel de abeja	126
16. Tóxicos presentes en ajeno (Artemisa absinthium)	127

IV ADITIVOS	129
1. Conservadores	131
1.1 Benzoatos	132
1.2 Parabenos	132
1.3 Propionatos	133
1.4 Sorbatos	134
1.5 Nuevos antimicrobianos	134
1.6 Conservadores varios	137
2. Colorantes	140
2.1 Colorantes sintéticos	140
2.2 Colorantes naturales	145
3. Potenciadores y acentuadores de sabor	147
3.1 Glutamato monosódico	149
4. Antioxidantes	149
5. Saborizantes y aromatizantes (“flavor”).....	151
6. Edulcorantes	154
6.1 Ciclomato	155
6.2 Sacarina	156
6.3 Taumatina	157
6.4 Acelsufam K	157
6.5 Esteviósidós	157
6.6 Hernandulcina	158
6.7 Glicirricina	158
6.8 Dehidrochalconas	158
6.9 Lycasina	158
6.10 Lactitol	158
6.11 Aspartamo	158
7. Nitratos y nitritos	159
8. Cloruro de sodio	160
9. Sulfitos	161
10. Ácidos orgánicos	161
10.1 Ácidos lácticos	162
10.2 Ácidos fosfórico	163
10.3 Ácido tartárico	164
10.4 Ácido fumárico	165
11. Gomas	165
11.1 Gelatina	166
11.2 Carragenina	166
11.3 Carboximetilcelulosa	166
12. Emulsificante polisorbato	167
13. Antiaglomerantes	167
14. Sustitutos de grasa	167

V CONTAMINANTES	169
1. Plaguicidas	169
1.1 Organoclorados	170
1.2 Organofosforados	172
1.3 Carbamatos	175
1.4 Ciclodienos	176
1.5 Nicotinoides	177
1.6 Rotenoides	178
1.7 Piretrinas (Piretroides)	178
1.8 Límites de insecticidas	180
1.9 Control integrado	180
1.10 Control de plagas en la industria de alimentos	181
2. Metales tóxicos	198
2.1 Plomo	199
2.2 Mercurio	201
2.3 Cadmio	203
2.4 Arsénico	203
3. Energía ionizante e irradiación en alimentos	204
VII AGENTES TÓXICOS GENERADOS DURANTE EL PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS	206
1. Uretano	209
2. Hidrazinas	209
3. Isotiocianato de alilo	209
4. Alcaloides de la pirrolizidina	210
5. Alquenil –bencenos y derivados	210
6. Taninos	210
7. Psoralenos	210
8. Carbamato de etilo	210
9. Etanol	210
10. Sustancias en el café	211
11. Diacetilo	211
12. Flavonoides	211
13. Compuestos producidos por altas temperaturas	211
13.1 Reacciones de Maillard	211
13.2 Degradación de aminoácidos y proteínas	212
13.3 Termodegradación de lípidos	212
14. Racemización de aminoácidos y formación de isopéptidos	216
15. Sacarosa y caries dentales	217
16. Nitrosaminas	218
17. Formación de aminas biógenas	219
18. Fumigantes y disolventes	220
VII DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	221
Cuestionarios	223
Tóxicos naturales	223
Aditivos	225
Plaguicidas	226
Metales pesados	227
Agentes tóxicos generados durante el procesamiento de alimentos	228
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	230

TOXICOLOGÍA DE ALIMENTOS

I. FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGÍA

La toxicología de los alimentos o también conocida como toxicología bromatológica, es una especialidad de la toxicología ambiental, cuyo interés esta 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.

Para poder introducirse en una especialidad de una determinada área científica es necesario un conocimiento básico mínimo de ésta, por lo que en el caso de la toxicología de los alimentos, es conveniente dar una descripción aunque sea breve de los conceptos fundamentales de la toxicología, para poder introducirse en una disciplina tan específica y amplia como es la toxicología bromatológica.

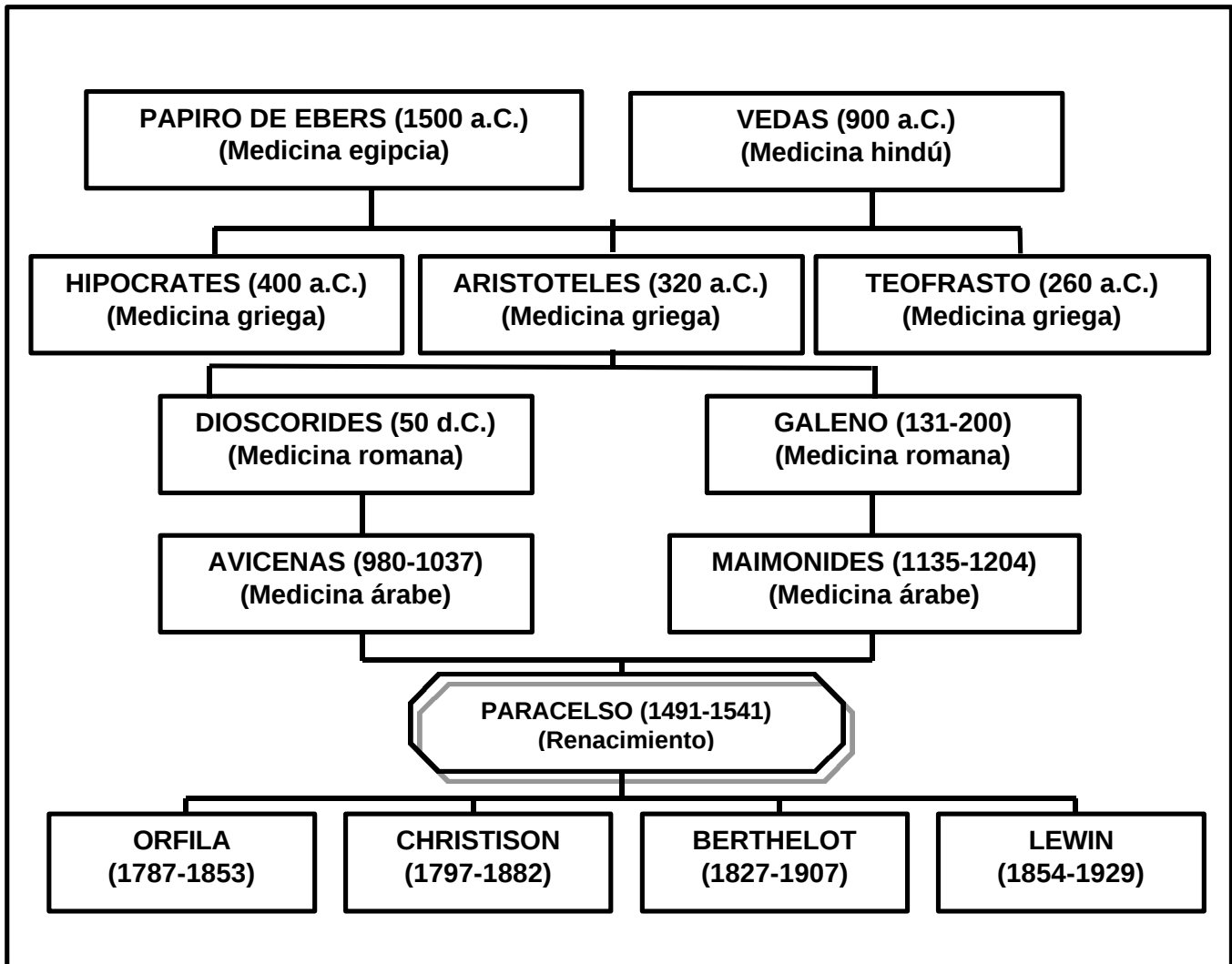
1. Reseña histórica.

Si bien la toxicología se ha afianzado como disciplina científica, con independencia de sus ciencias madres (Química, Biología, Fisiología, etc.), y de la cual en la actualidad se está desarrollando a su vez una serie de ramas que han cobrado gran interés en los centros de enseñanza e investigación; se puede decir que el contacto del hombre con sustancias tóxicas, se remota a la propia aparición del hombre sobre la tierra cuando muy pronto empezó a conocer el efecto de ponzoñas de animales y plantas venenosas (Repetto, 1981). Además, nuestros ancestros prehistóricos tuvieron que seleccionar aquellos recursos vegetales y animales e incluso minerales que le proporcionaron el suministro de sus necesidades vitales, en especial sus víveres. Precisamente sobre la selección de sus alimentos, nuestros ancestros lo realizaron de acuerdo al sistema empírico de “ensayo y error”, ya que en realidad las plantas y animales que han servido históricamente como fuentes de alimento, no fueron diseñadas por la naturaleza para tal propósito, con excepción de la leche materna (Grande, 1988). La experiencia del hombre a través de la historia le enseñó y le sigue enseñando a conocer qué componentes naturales o manipulados por él son perjudiciales y cuales no. Algunos de ellos el hombre primitivo los pudo emplear para su alimentación y posteriormente con fines euforizantes, terapéuticos y hasta con fines negativos como en el envenenamiento (Leopold and Andrey, 1972).

El papiro de Ebers, es quizá el documento médico más antiguo conocido, donde se hace mención de medicamentos y venenos (1500 a.C.), dentro de los que se describe el efecto tóxico del plomo, arsénico, cobre, extractos de opio y acónito. Una de las culturas más antiguas como fue la hindú, en sus libros sagrados de los Vedas y específicamente en el Ayurveda (Libro de la Ciencia de la Vida), se encuentran anotados algunos venenos, pero a su vez se describen varios procesos para su detoxificación. En la Figura 1.1 se pueden apreciar los acontecimientos más relevantes de la historia de la toxicología.

FIGURA 1.1

Aportes históricos relevantes en Toxicología
(adaptada de Klaassen et al, 1986)



Tanto en la mitología oriental como la griega se hace referencia al empleo de sustancias venenosas, aunque el uso con fines criminales se menciona que se dejaba sólo para los mortales, ya que dicha acción no era digna de los dioses. Dentro de la medicina griega destaca la aportación de Teofrasto (el más célebre discípulo de Aristóteles), ya que siendo el mejor botánico de su época, describió y clasificó las plantas de su región en su obra *Historia Plantarum*, haciendo una distinción de aquellas que eran venenosas. No obstante, no fue sino hasta la época de Dioscórides (40 años de nuestra era) quien hizo un aporte toxicológico muy valioso como fue el de agrupar los venenos según su origen; o sea, vegetal, animal o mineral. Además, en su libro *De Universa Medica* aparte de esta clasificación, legó el uso de eméticos en el envenenamiento (provocar el vómito).

Los romanos, también hicieron un uso considerable de los venenos, principalmente con fines políticos; muchas leyendas y mitos se han elaborado sobre la época de los emperadores, como el caso de Mitrídates VI, rey de Ponto, quien usaba hasta 36 ingredientes en una mezcla

para protegerse de los envenenamientos o la leyenda que mencionaba que este rey realizó numerosos experimentos con criminales, para tratar de encontrar antídotos para los venenos conocidos de su época, en especial para las mordeduras de reptiles. En Roma el envenenamiento tomó un cariz epidemiológico, en especial en la corte de los emperadores, como el caso de Locusta, una esclava que fue condenada por asesinato, pero que una vez indultada, se convirtió en la envenenadora de la corte romana, quien por encargo de Agripina envenenó al marido de ésta, el emperador Claudio, y ayudó a Nerón a eliminar a Británico (Repetto, 1981).

En la edad media previa al renacimiento, se presentó un período amplio de actividades criminales, en especial en la sociedad italiana, en la que el arte del envenenamiento llegó a su punto máximo debido a que los envenenadores formaron una parte integral de dicha sociedad; como consta en las excavaciones de Pompeya, donde se han encontrado sortijas con cavidades para contener el veneno y punzones disimulados para su inoculación. Precisamente en este lapso surgió una figura muy famosa llamada Toffana, quien vendía un preparado especial tipo cosmético conteniendo arsénico llamado “Agua Toffana”, el cual era acompañado de instrucciones para su uso. Dentro de las familias prominentes que hicieron uso del envenenamiento destacaron los Borgia; sin embargo, es lógico pensar que los Borgia no hicieron mayor uso de los venenos que algunos gobernadores de la escuela de Maquiavelo, ya que durante esta época el veneno fue un arma común en la vida social y política de Italia. Durante la Edad Media y ya entrado el Renacimiento, el envenenamiento al parecer fue aceptado por la sociedad como un riesgo normal de la vida cotidiana, los dispositivos y métodos de envenenamiento proliferaron a un grado alarmante (Klaassen et al, 1986; Repetto, 1981).

No obstante esta época oscura del conocimiento en la Europa Medieval, tuvo algunos aportes al conocimiento científico por parte de los árabes, quienes fueron herederos de la medicina griega. La medicina árabe desarrolló prácticas químicas para la preparación de sus extractos medicamentosos, ellos inventaron tres de las operaciones básicas de la química: destilación, sublimación y cristalización, las cuales también fueron aplicadas para los venenos. Un médico de esta cultura que descolló grandemente y contribuyó con aportes a la toxicología, que han subsistido a través del tiempo, fue Moses Ben Maimonides, mejor conocido como Maimónides. De particular importancia fue su libro titulado “Venenos y sus Antídotos”, la primera guía-ayuda para el tratamiento de envenenamiento accidental o intencionado, incluso para el tratamiento de mordeduras o picadura de serpientes o insectos ponzoñosos. Maimónides recomendó la succión sobre la mordedura de serpientes; a su vez, hizo notar el principio de absorción de los tóxicos por vía gástrica, ya que recomendó el uso de sustancias oleosas, como la leche, mantequilla o crema, para retardar su absorción.

En el Renacimiento una figura significativa en la historia de la ciencia en especial de la Medicina, fue Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim Paracelsus (1493-1541). Entre el período de Aristóteles a Paracelso hubo relativamente pocos cambios sustanciales en las ciencias biomédicas y Paracelso en el Siglo XVI formuló muchas ideas que revolucionaron y permanecen como parte integral de la presente estructura de la toxicología, algunos científicos lo consideran como el padre de la toxicología. Como ejemplo diremos que Paracelso promocionó el término “toxicon” o agente tóxico, como una entidad química y promulgó el siguiente enunciado que permanece como aforismo de la toxicología:

“Todas las sustancias son venenosas; no hay ninguna que no sea tóxica. La correcta dosis diferencia al veneno del remedio”.

además enunció los siguientes corolarios:

- a) La experimentación es esencial en el examen de la respuesta a cualquier tipo de sustancia.
- b) Se debe hacer una distinción entre el efecto hacia la propiedad tóxica y terapéutica de las sustancias.

- c) Las anteriores propiedades son en mucho de los casos indistinguibles y son dependientes de la dosis.
- d) Se debe determinar el grado de especificidad de las sustancias tanto de su efecto terapéutico o tóxico.

Otra notable contribución de Paracelso a la toxicología, fue la edición de un libro médico el cual describe comprensiblemente las enfermedades ocupacionales de los mineros, donde se realiza una detallada observación del envenenamiento producido por el arsénico y el mercurio. Algunos autores consideran que después de Paracelso se desarrolló lo que podríamos considerar como la toxicología moderna (Klaassen et al, 1986).

Es frecuentemente citado y reconocido internacionalmente como el fundador de la toxicología moderna a Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853), médico español al servicio de Luis XVIII de Francia quien ocupó un puesto en la Universidad de París. Orfila fue el primero en intentar correlacionar sistemáticamente la información química y biológica de los venenos conocidos, para lo cual realizó numerosos estudios con varios miles de perros. Entre otros aspectos importantes definió a la toxicología como una disciplina médica diferente de las tradicionales de su época, dándole también una importante atención a la química y a la jurisprudencia, propuso que se debía hacer un análisis químico como prueba legal para definir en condiciones sospechosas si se trataba de una intoxicación letal, la muerte de un individuo. El mayor aporte en este aspecto, fue la obtención de material para la autopsia con el propósito de detectar un envenenamiento accidental o intencional, incluso estas aproximaciones sobreviven actualmente en la toxicología forense. Además, a él se debe el concepto de órgano diana o blanco, ya que descubrió que los tóxicos se acumulan en diferentes tejidos (Repetto, 1981; Beeson, 1930). Criticó varios de los remedios populares de esa época, demostrando la eficacia de varios antidotos. Entre sus aportaciones se encuentran: la importancia de la respiración artificial, eliminación de drogas del cuerpo, la presencia de sustancias tóxicas naturales en plantas o animales, así como la relación de las creencias populares de esa época con cierto tipo de fenómenos toxicológicos.

Otro personaje importante en los inicios de la toxicología moderna, es Robert Christison (1797-1882), quien después de graduarse en medicina por la Universidad de Edimburgo fue a París a estudiar toxicología con Orfila. Christison publicó en 1845 su tratado sobre venenos, que fue el mejor trabajo publicado hasta ese momento sobre este tópico.

Si bien podríamos hacer mención de una mayor lista de científicos que contribuyeron a sentar las bases de la toxicología moderna como actualmente la conocemos, solo mencionaremos la aportación de otros dos grandes investigadores de esta área científica, como es el caso del químico francés Pierre Eugène Marcellin Berthelot (1827-1907) quien publica su tratado de "Análisis de Gases", que es la base de todas las investigaciones sobre venenos volátiles o gaseosos como el ácido cianhídrico; mientras que Luis Lewin (1854-1929) fue una figura relevante de la toxicología moderna, elaborando varias publicaciones con respecto al efecto tóxico del metil, etil alcohol y alcoholes superiores; así como del cloroformo y el uso crónico del opio (Fabre y Truhaut, 1976; Klaassen et al, 1986).

Como mencionamos, la lista de personajes que contribuyeron al desarrollo de la toxicología moderna es muy amplia, y tan solo en el Cuadro 1.1 se mencionan algunas grandes aportaciones más recientes.

Cuadro 1.1
Aportaciones recientes a la toxicología moderna (adaptado de Klaassen et al, 1986)

PERSONAJE	PRINCIPAL APORTACIÓN
R.T. Williams	Estudio del mecanismo de destoxificación y variación interespecie.
G. Schrader	Introducción al estudio de los compuestos organofosforados.
A. Kehoe	Investigación sobre el efecto agudo y crónico del plomo.
A. Hamilton	Introducción de la toxicología moderna industrial.
H.C. Hodge	Toxicología de uranio y fluoruros; estándares de toxicidad.
R.N. Chopra	Estudio de las plantas con actividad farmacológica de la India.
R.A. Peters	Lesiones bioquímicas.
A.E. Gurred	Errores congénitos del metabolismo.
T.T. Litchfield and F. Wilcoxon	Evaluación dosis respuesta simplificada.
C.J. Bliss	Método de probits, cálculo de curvas dosis-mortalidad.

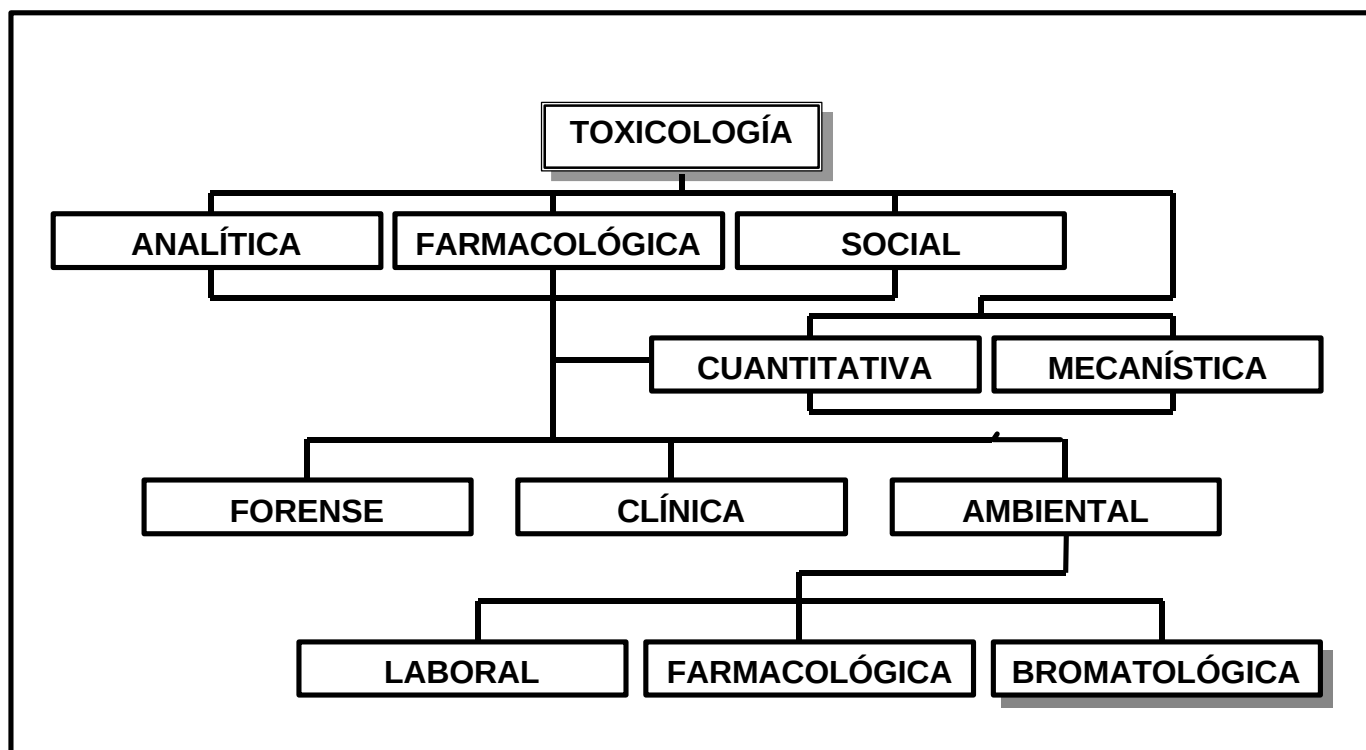
Si bien la toxicología se consolidó como una disciplina científica independiente de la medicina, las primeras ramas que se desarrollaron fueron definitivamente las más relacionadas precisamente con la medicina, como el caso de la toxicología forense. Para el desarrollo de esta rama y otras más recientes fue indispensable el desarrollar técnicas de análisis que pudieran evidenciar la presencia de sustancias dañinas, con lo que se inició la verdadera toxicología analítica; además fue necesario corroborar los efectos tóxicos de las sustancias sospechosas, para lo cual se recurrió a la experimentación animal, quedando asentadas las bases de la toxicología farmacológica. Una vez que los farmacólogos y fisiólogos aportaron sus amplios conocimientos a la toxicología, se pudo comprender con mejor sustento el mecanismo de acción de los tóxicos. Estos conocimientos trataron de completar la observación de Orfila, de que los tóxicos pasan por el aparato digestivo y de ahí se distribuyen a los diferentes órganos con cierta selectividad (Plaa and Duncan, 1976; Repetto, 1981).

Una vez contando con los conocimientos de la toxicología analítica y farmacológica y con el apoyo de legislaciones acordes, se estuvo en capacidad de establecer la primera rama toxicológica de aplicación a la sociedad como es la toxicología forense, la cual como auxiliar de la justicia ha funcionado en las diferentes épocas y países de muy distintas formas. En un principio eran los médicos forenses los obligados no sólo al examen macroscópico del cadáver, sino también al análisis químico. Actualmente en la mayor parte de los países, hay centros de toxicología forense en donde se realizan los análisis toxicológicos; por ejemplo, en Francia y Bélgica hay peritos de reconocido prestigio que realizan los análisis toxicológicos en laboratorios privados con el cobro de honorarios a la acusación o a la defensa ponen sus servicios (Repetto, 1981).

Si bien la toxicología forense realiza la aplicación de sus conocimientos post mortem, se tuvo que desarrollar otra rama de aplicación tanto correctiva como preventiva; esta fue la toxicología clínica, la cual tiene la finalidad de diagnosticar y tratar intoxicaciones como cualquier enfermedad que tiene un carácter patocrónico; o sea que se pueda manifestar en forma aguda y

crónica. Como extensión de esta rama de la toxicología, se han creado en muchos países los Centros de Lucha y Prevención de las Intoxicaciones, iniciados en 1952 en los Estados Unidos. Se podría hacer un desarrollo similar para las diferentes ramas específicas de la toxicología; sin embargo en la Figura 1.2 se tiene un esquema que en forma concisa y breve nos ilustra el desarrollo de las principales ramas de la toxicología, donde se observa que la toxicología bromatológica que es la de nuestro interés, deriva de la toxicología ambiental, que como concepto fundamental es una disciplina de tipo preventivo (Plaa and Duncan, 1976; Repetto, 1981).

FIGURA 1.2
Evolución de la Toxicología en ramas específicas



La toxicología moderna incluye prevenir las intoxicaciones con el uso de los datos toxicológicos disponibles y así establecer un control regulatorio de aquellas sustancias peligrosas. Etimológicamente, toxicología es la ciencia que estudia los venenos, sin embargo, una definición un poco más explícita de esta disciplina es: “La ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos capaces de producir alteraciones patológicas a los organismos vivos, a su vez, de descifrar los mecanismos que producen tales alteraciones y los medios para contrarrestarlas”.

2. Factores implicado en la intoxicación

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.

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. El rango de dosis necesaria para producir un daño en un organismo vivo es muy amplio, como se puede observar en el Cuadro 2.1.1.

CUADRO 2.1.1.
Toxicidad aguda de algunas sustancias representativas (Tomado de Klaassen et al, 1986)

SUSTANCIA QUÍMICA	DL ₅₀ (mg/Kg)*
Alcohol etílico	10,000
Cloruro de sodio	4,000
Sulfato ferroso	1,500
Sulfato de morfina	900
Sal sódica del fenobarbital	150
Picrotoxina	5
Sulfato de estricnina	2
Nicotina	1
d-tubocurarina	0.5
Hemicolinium-3	0.2
Tetrodotoxina	0.10
Dioxina (TCDD)	0.001
Toxina botulinica	0.00001

* Dosis letal media, la cual produce la muerte en el 50% de los animales experimentados, expresado como mg del compuesto por Kg de peso del animal.

Posteriormente se definirá el término muy usado en toxicología de dosis letal media (DL_{50}), por el momento se resalta que a medida que dicho valor sea más pequeño, indica que es una sustancia más tóxica con referencia a otra que tenga un valor mayor. La DL_{50} se expresa como la dosis administrada en términos de mg del agente xenobiótico, por Kg de peso corporal del organismo de prueba.

Actualmente se esta manejando el concepto de “Potencial de Toxicidad”, el cual ha sido propuesto por Luckey y Venugopal en un intento de disponer de un parámetro que evalúe la toxicidad de las sustancias en forma más exacta. Este Potencial de Toxicidad (pT), depende entre otros factores, de la especie animal experimentada y vía de administración. Por definición, pT es la ingesta del logaritmo de base 10 del inverso de la dosis de una sustancia expresada en mol/Kg, que produce un efecto tóxico dado. (Luckey and Venugopal, 1977; Repetto, 1981).

$$pT = -\log T$$

T = dosis tóxica molar

Conociendo el peso molecular (PM) del compuesto o agente xenobiótico es fácil poder calcular el pT, como se puede observar del Cuadro 2.1.2.

CUADRO 2.1.2.
 DL_{50} intraperitoneal en ratón, clasificado por pT
(datos tomados de Repetto, 1981)

TÓXICO	PM	mg/Kg	mol/Kg	pT
Toxina botulínica A	900,000	3.2×10^{-6}	1.27×10^{-15}	14.90
Toxina botulínica E	350,000	5.68×10^{-6}	1.62×10^{-14}	13.79
Toxina de <i>Shigella</i>	82,000	1.35×10^{-3}	1.65×10^{-11}	10.78
Toxina de <i>Perfringens</i>	40,500	3.20×10^{-3}	7.90×10^{-11}	10.10
Toxina estreptocócica	80,000	1.00×10^{-1}	1.25×10^{-9}	8.90
Saxitoxina	372	3.40×10^{-3}	9.14×10^{-9}	8.04
Tetradotoxina	319.3	1.00×10^{-2}	3.13×10^{-8}	7.50
Estricnina	334.4	0.98	2.93×10^{-6}	5.53
Paration	291.3	5.5	1.89×10^{-5}	4.74
HCN	27.0	3	1.11×10^{-4}	3.95
Cafeína	194.2	250	1.29×10^{-3}	2.89
BaCl ₂	208.3	500	2.40×10^{-3}	2.62
Acido pantoténico	219.2	900	4.11×10^{-3}	2.39
NaCl	58.4	2,600	4.45×10^{-2}	1.35

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 2.2.1 tenemos algunos ejemplos de modelos animales (Melby and Altman, 1976; Hodgson and Guthrie, 1980).

CUADRO 2.2.1
Algunos modelos animales para su extrapolación al humano
(adaptado de Melby and Altman, 1976)

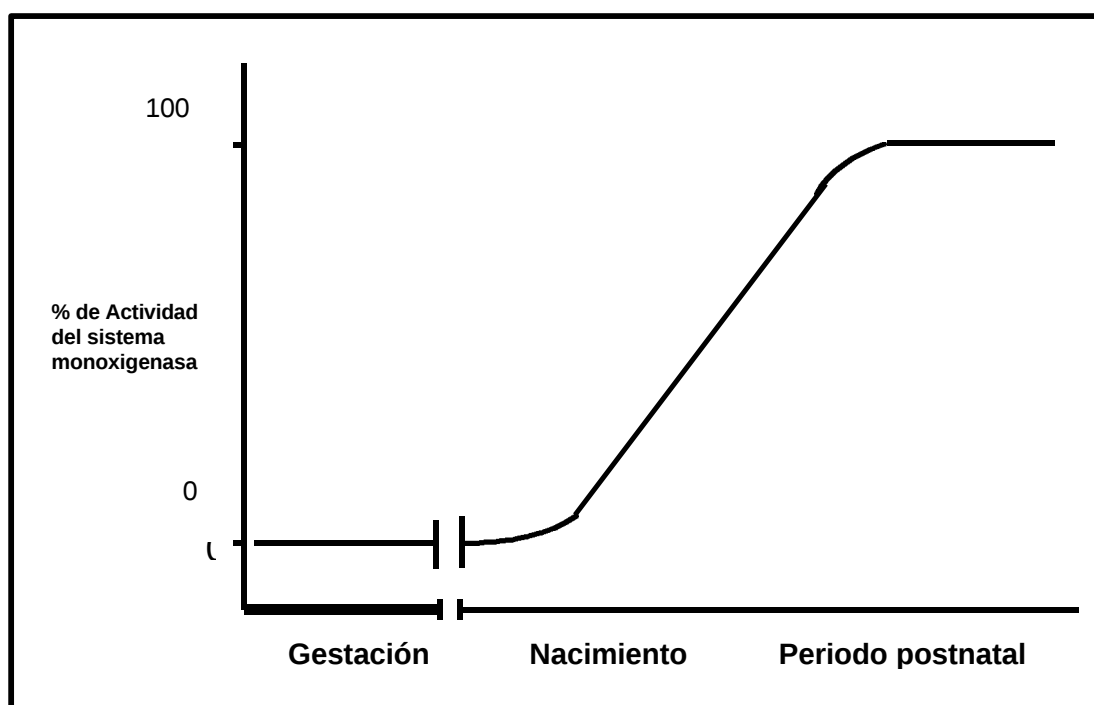
MODELO ANIMAL	ESPECIE	CONTRAPARTE HUMANA
Evaluación de la presión sanguínea	Ratón, rata	Hipertensión
Arteriosclerosis	Paloma, cerdo, gato	Arteriosclerosis
Lesiones de Miocardio	Ratón	Fibroplasia miocárdial
Diabetes mellitus	Perro, hamster, rata	Diabetes mellitus
Deficiencia de la hormona antidiurética	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
Hepatositis 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

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

FIGURA 2.2.1.
Actividad del sistema monoxigenasa en las primeras etapas de vida del humano
(adaptada de Hodgson and Guthrie, 1980)



Un proceso de destoxificación que se ve afectado por la edad de los humanos es la deglucuronidación, ya que se ha observado, que la actividad de β -glucoronidasa 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 uridin-defosfoglucurónico (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

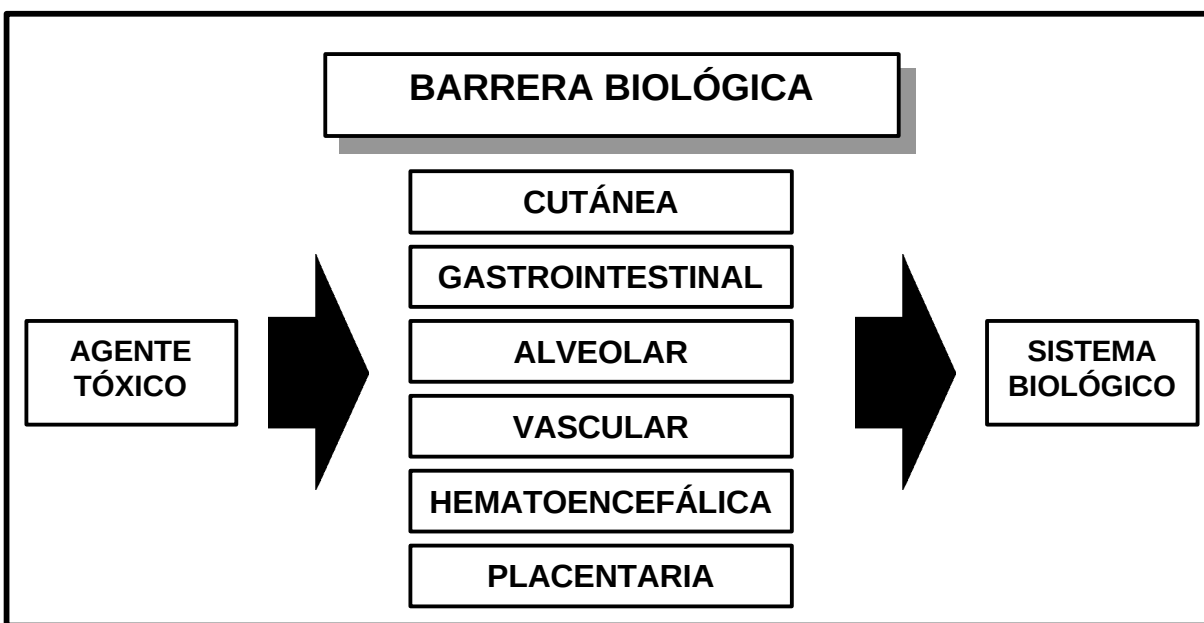
y se mantiene a través de la edad adulta. Se ha observado que ratas machos metabolizan más rápidamente los agentes xenobióticos; sin embargo, cuando esta comparación se realiza en experimentos in vitro, esta diferenciación es menos pronunciada o ausente en otras especies, entre las cuales se incluye 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.

2.3 Vía o ruta de absorción.

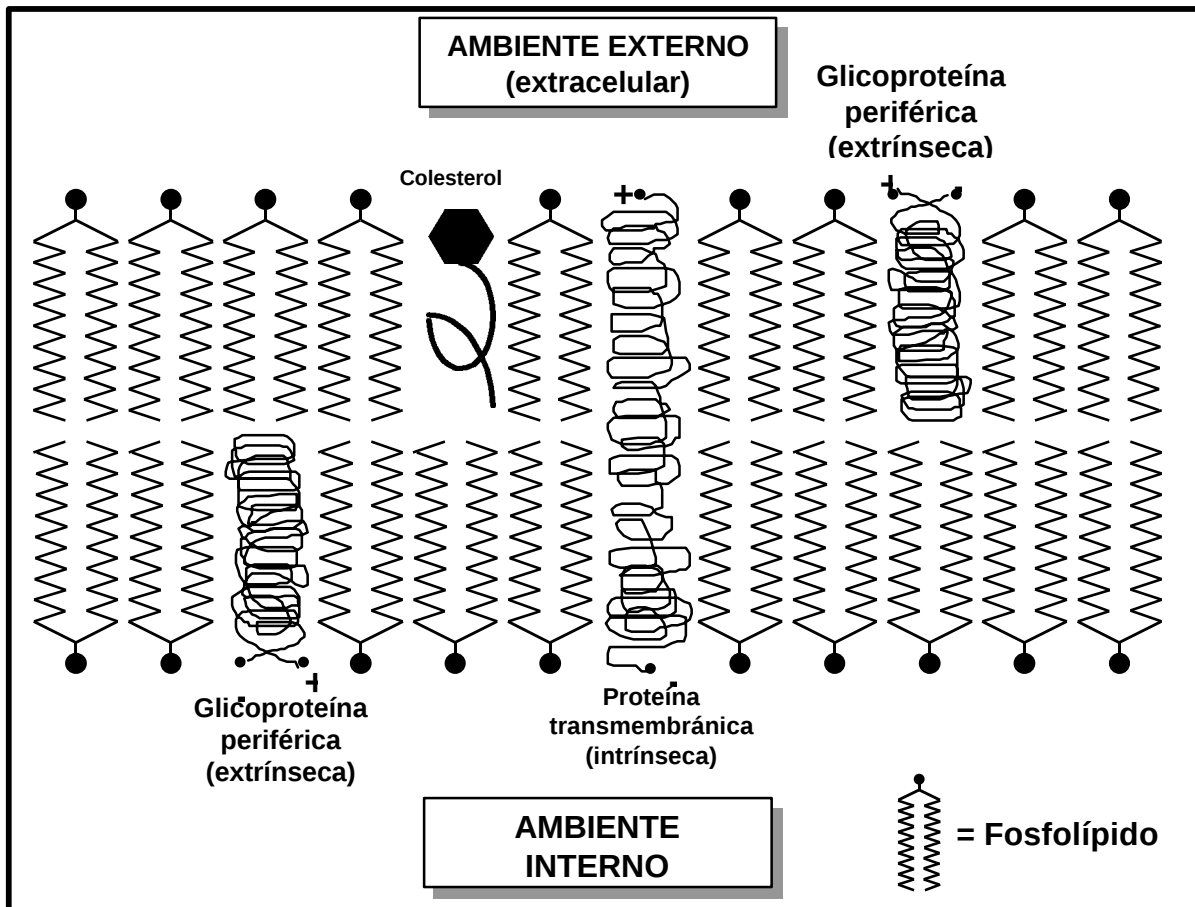
Es bien conocido que un mismo agente tóxico puede producir efectos muy diferentes, dependiendo de la ruta por la cual el sistema biológico lo absorba. Como ejemplo tenemos el caso del disolvente hexano, el cual si una persona adulta inhala sus vapores, en un lapso de 1 a 3 minutos puede perder el conocimiento; sin embargo, esta misma persona puede ser capaz de beber hasta algunas decenas de mililitros sin que se observe efecto alguno de toxicidad aguda. Lo anterior se debe a que para que un agente xenobiótico produzca su efecto tóxico debe llegar a los receptores específicos, atravesando una o varias membranas tisulares (Fabre y Truhaut, 1976). En la Figura 2.3.1. tenemos descritas las principales barreras biológicas que presenta el organismo humano como protección hacia los agentes físicos y químicos.

FIGURA 2.3.1.



Aunque las membranas de los distintos tejidos tienen características particulares que las diferencian entre sí, todas ellas tienen una composición básica de modelo membranal denominada "bicapa fosfolipídica" y en la Figura 2.3.2 se muestra un dibujo ilustrativo de este modelo (Repetto, 1981; Clayton and Clayton, 1991).

FIGURA 2.3.2
Modelo de bicapa fosfolipídica para la membrana celular (adaptada de Clayton and Clayton), 1991)



Según el modelo anterior, la parte hidrofílica asegura la estabilidad de la membrana con el ambiente hidrofílico exterior, así como con el intracelular del citosol. En contraste las colas no-polares, constituidas por ácidos grasos de 16 a 20 átomos de carbón, le confieren una orientación ordenada a la masa membranal; además, los ácidos grasos insaturados le proporcionan fluidez. Lo anterior condiciona que las sustancias hidrofóbicas puedan fluir con mayor facilidad a través de esta estructura membranar que aquellas con un carácter hidrófilo. Las proteínas que se encuentran intercaladas en la bicapa fosfolipídica pueden penetrar a lo largo de ella y se denominan proteínas intrínsecas transmembránicas, en estas proteínas su porción hidrofóbica esta formada por aminoácidos alifáticos como alanina, valina, etc., en tanto que su porción hidrofílica está compuesta por aminoácidos polares o incluso ácidos como aspártico o básico como lisina.

Las sustancias atraviesan las membranas celulares por dos fenómenos principalmente, ya sea por difusión pasiva o transporte activo. Muchas sustancias endógenas como los nutrientes, atraviesan eficazmente las membranas en contra de gradientes de concentración por transporte activo, lo que implica la combinación del agente endógeno con una proteína transportadora de la membrana celular muy específica. Una vez combinada la sustancia con la proteína, el complejo es transportado a través de la membrana y se disgrega dicho complejo una vez que llega al sitio de liberación; entonces, la proteína transportadora retorna a la parte externa de la membrana para combinarse con otra molécula de agente endógeno. En las membranas celulares hay varios tipos

de sistemas transportadores, cada uno transporta cierto tipo de sustancias; así, tenemos un sistema activo para transportar los azúcares, mientras que otro funciona para el transporte de aminoácidos, por mencionar algunos (Clayton and Clayton, 1991; Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

La mayoría de los agentes xenobióticos atraviesan la membrana celular por simple difusión pasiva, en donde tiene mucho peso el gradiente de concentración; o sea que si en la parte externa de la célula hay mayor concentración del agente xenobiótico, este difundirá a través de la membrana celular por presión osmótica si consideramos en una forma simplificada a la membrana celular como una membrana semi-permeable. Otro factor importante para que un agente xenobiótico pueda atravesar la membrana celular es su hidrofobicidad, y más específicamente del coeficiente de partición lípido/agua; o sea, que a medida que el agente xenobiótico tenga un mayor grado de liposolubilidad, será más fácil que atravesase la membrana celular; confirmando lo anterior, se ha visto que de acuerdo al coeficiente de partición lípido/agua de algunos esteroides, éstos guardan una directa correlación con su velocidad de absorción en el intestino delgado; incluso se observa que la presencia de grupos polares como son los hidroxilo, disminuyen su liposolubilidad y en consecuencia su velocidad de absorción (Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

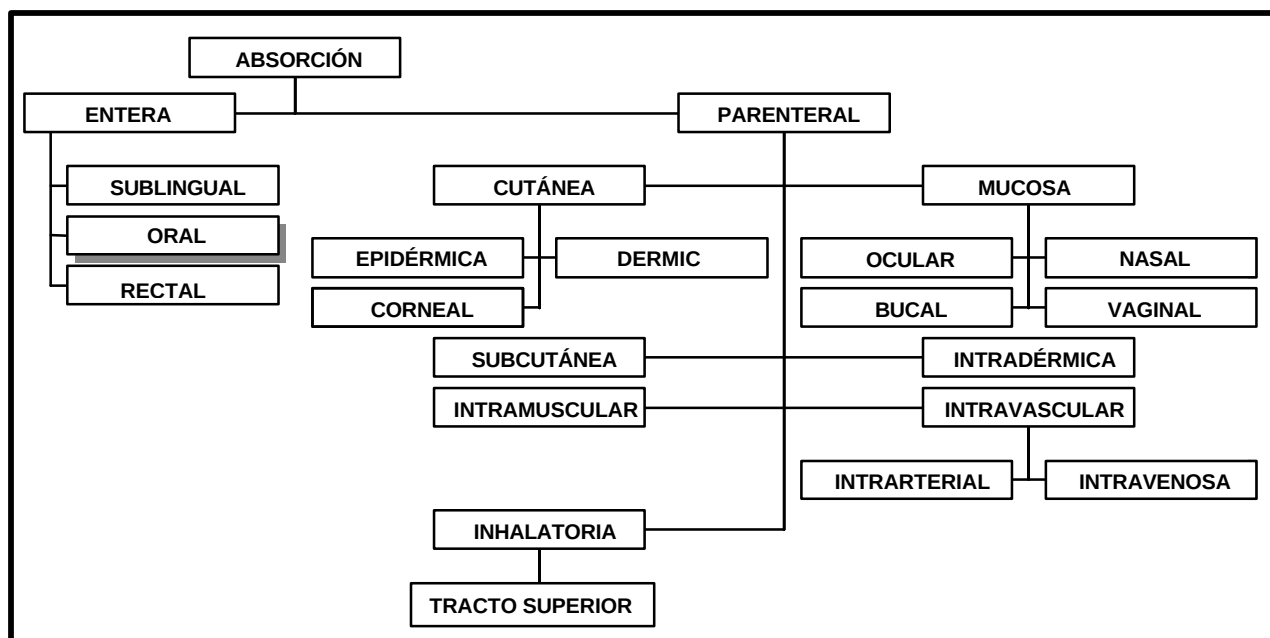
Cuando se habla de moléculas que tienen la capacidad de ionizarse, un factor importante en su absorción a través de la membrana celular lo constituye el pH del medio donde se encuentra el agente xenobiótico. Lo anterior queda ejemplificado con la Figura 2.3.3., en donde estas moléculas serán absorbidas por difusión pasiva cuando se encuentren en la forma no ionizada (Ballantyne et al, 1993).

FIGURA 2.3.3.
Grado de ionización del ácido benzoico y anilina de acuerdo al PH del medio
(adaptada de Fernicola y Jauge, 1985)

pH	Acido Benzoico	% no ionizado	Anilina	% no ionizado
1		99.9		
2		99		0.1
3		90		1
4		50		10
5		10		50
6		1		90
7		0.1		99

Ya que históricamente la principal vía de administración por la cual se absorbe un agente xenobiótico fue la oral, en la actualidad se reconocen dos grandes rutas de administración, que son la enteral y la parenteral como se observa en la figura 2.3.4.

FIGURA 2.3.4.
Vías de administración de xenobióticos (absorción)



Para que un agente xenobiótico pueda manifestar su efecto benéfico (remedio) o dañino (veneno), debe atravesar y alcanzar los receptores específicos del órgano o tejido, por lo cual debe ser capaz de atravesar las diferentes barreras biológicas. Así tenemos que de todas las anteriores vías o rutas de absorción de un agente xenobiótico su velocidad de absorción es diferente como se puede observar en el cuadro 2.3.1.

CUADRO 2.3.1
Vías o rutas de administración y su velocidad de absorción

VÍA	PODER DE PENETRACIÓN
Intravenosa (iv)	muy alto
Inhalatoria (ihl)	muy alto
Intraperitoneal (ip)	alto
Subcutánea (sc)	alto
Intramuscular (ims)	alto
Gastrointestinal (oral)	bajo
Cutánea o tópica (local)	muy bajo
() = abreviación o abreviatura más común	

2.4 Tiempo de interacción del agente tóxico

El efecto de un agente tóxico sobre un sistema biológico se traduce en una alteración del equilibrio fisiológico (homeóstasis), por lo que una intoxicación es una enfermedad y como tal debe considerarse bajo un criterio patocrónico, o sea se debe observar la evolución en función del tiempo y así podemos clasificarla como intoxicación aguda, crónica o subaguda.

La intoxicación aguda se define como la exposición hacia un agente xenobiótico que produce una manifestación casi inmediata (en ocasiones en minutos) con una sola administración del tóxico, que puede llevar al intoxicado a la muerte, o a una recuperación total o parcial, de la cual pueden quedar o no secuelas o lesiones persistentes. En muchos de los casos de una intoxicación aguda se presenta un fenómeno de reversibilidad con excepción de la muerte.

En general la intoxicación subaguda, no implica un menor grado de gravedad de la intoxicación aguda, sino que se presenta una evolución de la intoxicación con trastornos subclínicos. Aunque este tipo de intoxicación requiere la administración repetitiva del tóxico, al inicio no se presentan trastornos visibles; sin embargo, a corto plazo se pueden presentar evidencias de la intoxicación y algunos toxicólogos consideran que para que se presente ésta, se debe exponer el sistema biológico al tóxico en un lapso que puede variar de un mes a tres meses.

La intoxicación crónica se presenta como consecuencia a la repetida exposición hacia el agente tóxico. Esta absorción se produce con cantidades relativamente pequeñas del tóxico, que por sí mismo no producen trastornos visibles en un inicio, pero la acumulación del agente xenobiótico en el organismo (normalmente en un órgano o tejido específico) y con el transcurso del tiempo, se presentan estados patológicos, y en la mayoría de los casos son de carácter irreversible. En este tipo de intoxicación, los trastornos iniciales permanecen latentes (subclínicos) y son generalmente reversibles; hasta que por alguna causa, como podría ser una disminución de las condiciones fisiológicas normales (enfermedad), se puede poner en evidencia la intoxicación. Un ejemplo clásico de intoxicación crónica, es el efecto de las sustancias carcinogénicas, ya que en dosis subletales, este tipo de compuestos no se evidencian a corto plazo. La intoxicación requiere de tres meses a uno o varios años y cuando se manifiesta en forma clínica, es muy difícil de revertir el daño producido (Fabre y Truhaut, 1976; Repetto, 1981; Klaassen et al, 1986).

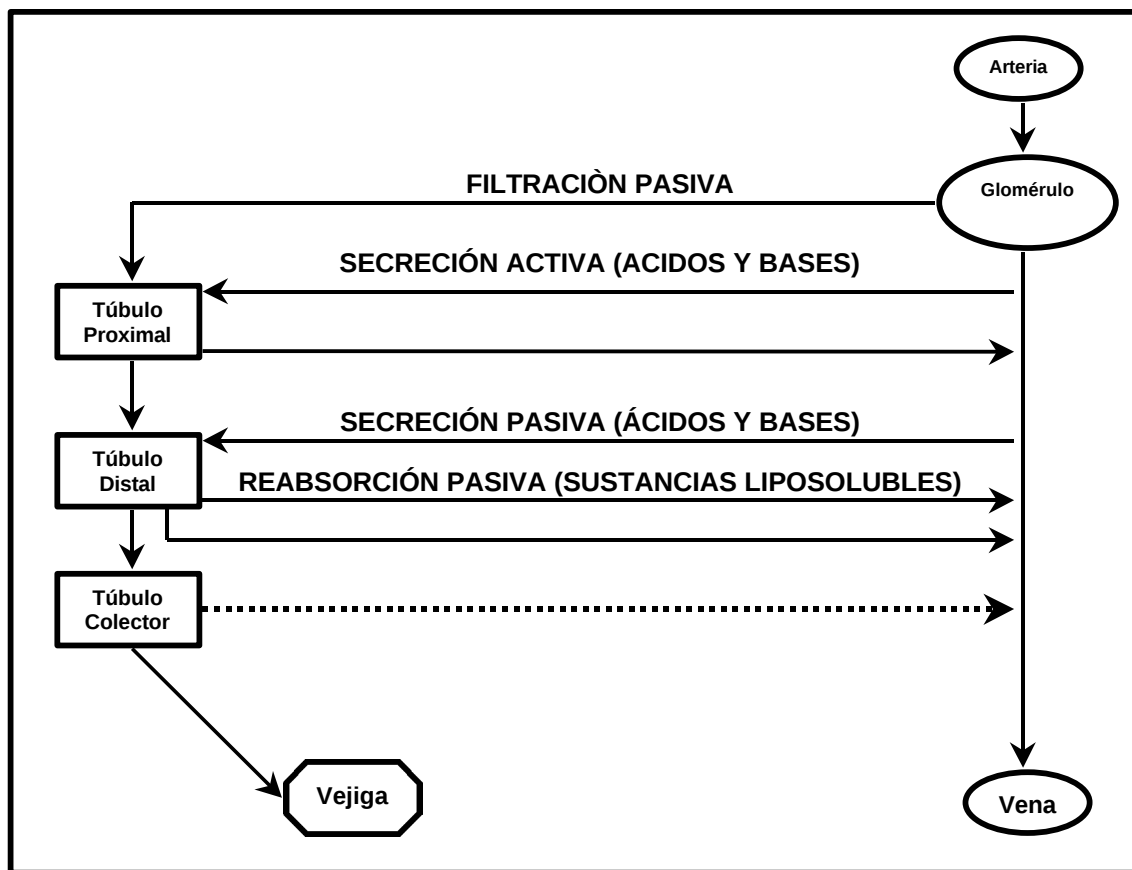
Actualmente la intoxicación crónica es bastante frecuente, como consecuencia entre otros factores, del mal uso de medicamentos, del ambiente contaminado, mayor contacto con productos industriales y plaguicidas. Este tipo de intoxicación suele presentar cuadros clínicos difusos, que con frecuencia inducen a confusión con otro tipo de enfermedades, lo cual en ocasiones obstaculiza una terapia adecuada.

2.5 Excreción del agente tóxico.

La excreción de los tóxicos se efectúa por medio de la orina, bilis, heces y una alta proporción de los compuestos volátiles, por el aire expirado. Menores cantidades se eliminan por la leche, el sudor y la saliva, y que aunque cuantitativamente no sean relevantes, en algunos casos cobra importancia, como es el caso de madres en lactancia que sean fumadoras, bebedoras o drogadictas. Lo anterior también se puede extrapolar a vacas que sean alimentadas con piensos o ensilados que estén contaminados, por ejemplo el caso específico de la biotransformación de la aflatoxina B₁ a M₁ que se presenta en la leche. (Repetto, 1981; Clayton and Clayton, 1991).

El mejor sistema de excreción es la vía urinaria; ya que en un adulto, las arteriolas precedentes de la arteria renal aportan un flujo de 1.2 a 1.3 l/min. (aproximadamente el 25% del gasto cardíaco) así, la excreción urinaria es la más importante para eliminar del organismo las sustancias tóxicas ingeridas en la dieta. El riñón excreta los tóxicos por la misma ruta que excreta las sustancias endógenas, como se puede observar en la Figura 2.5.1.

FIGURA 2.5.1
Esquema de excreción normal del riñón (tomada de Shibamoto y Bjeldanes, 1996)



Los capilares glomerulares tienen poros relativamente grandes (40 Angstroms), que permiten el paso de sustancias de peso molecular de hasta 70,000; por lo tanto, salvo proteínas de alto peso molecular, se pueden filtrar en el glomérulo. Los únicos tóxicos que no se filtran, son los que están unidos a proteínas de alto peso molecular. Todos los compuestos que se encuentran en la orina tubular podrán excretarse con ella o reabsorberse pasivamente a la corriente sanguínea. Las sustancias polares o hidrosolubles generalmente no se absorben y pasan a la orina; sin embargo, los compuestos con alto coeficiente de partición lípido/agua serán reabsorbidos, pasivamente a través de las membranas tubulares. Ya que las sustancias con un alto grado de liposolubilidad no pasan al tubo renal o son reabsorbidas, es necesario que el sistema biológico para eliminarlas deba transformarlas introduciéndoles grupos funcionales a la molécula (especialmente hidroxilos) para que se aumente su polaridad o conjugarlas con sustancias acarreadoras, que incrementen su hidrosolubilidad; al primer objetivo contribuye el elevado nivel de enzimas oxidasas en el tejido renal. Además, en este proceso de excreción renal es de suma importancia el pH, y en este caso será conveniente que el compuesto ionizable se encuentre en su forma iónica para que se facilite su excreción (Hodgson and Levi, 1989).

La secreción tubular activa, juega un papel importante en la excreción de ciertas sustancias por la orina. Así, tenemos que en el túbulo renal proximal los ácidos y bases fuertes se secretan por transporte activo, mediado por proteínas transportadoras. Dado que los sitios de esta secreción activa son limitados, muchos compuestos compiten por este proceso; así, tenemos que los ácidos orgánicos compiten con el ácido úrico por esta vía de secreción activa específica, lo que puede producir gota debido al aumento de la concentración plasmática del ácido úrico. Otro

ejemplo, es la falta de eliminación del ácido oxálico el cual tiende a retenerse en los riñones, ocasionando los cálculos renales.

Tanto en los túbulos proximales como distales se puede desarrollar un proceso de secreción o de reabsorción; este es un proceso bidireccional, que por difusión pasiva se rige por la diferencia de gradiente de concentración lo cual es válido para sustancias no ionizadas o liposolubles. Los ácidos y bases débiles experimentan secreción o reabsorción donde es importante el gradiente de pH y de las propiedades ácidas de la sustancia en cuestión; así, tenemos que cuando la orina tubular es más alcalina que el plasma, los ácidos se excretan más rápidamente, en primer lugar por la disminución de la reabsorción pasiva neta, mientras que en condiciones de mayor acidez de la orina tubular, disminuye la eliminación de los ácidos débiles. La reabsorción del agua, para reducir el volumen de la orina, se realiza por difusión pasiva en el túbulo proximal; en tanto que en el túbulo distal depende de la hormona antidiurética (ADH) (Loomis, 1978; Hodgson and Levi, 1989).

A través de la bilis, debido a sus cualidades tensoactivas, el hígado elimina sustancias de elevado peso molecular (>300), ya sean polares o no polares y ionizadas o no ionizadas. Normalmente, la excreción se realiza contra un gradiente de concentración. La velocidad de formación de bilis es mucho menor que la de orina; una importante diferencia anatómica entre el hígado y el riñón, es que el primero dispone de una doble vía de aporte sanguíneo constituido por la vena porta y por la de la arteria hepática. La sangre del hígado, contrariamente a la del riñón, circula a una velocidad relativamente lenta, lo que da tiempo para que las sustancias liposolubles penetren en los hepatocitos y puedan ser secretadas por la bilis. No obstante que la bilis vierte directamente al intestino delgado, éstos compuestos son excretados con las heces o en ocasiones son biotransformados por las bacterias intestinales de tal forma que se pueden reabsorber, en el último caso se establece un ciclo que se conoce como Ciclo Enterohepático (Ballantyne et al, 1993; Shibamoto y Bjeldanes, 1996)

3. Relación dosis respuesta.

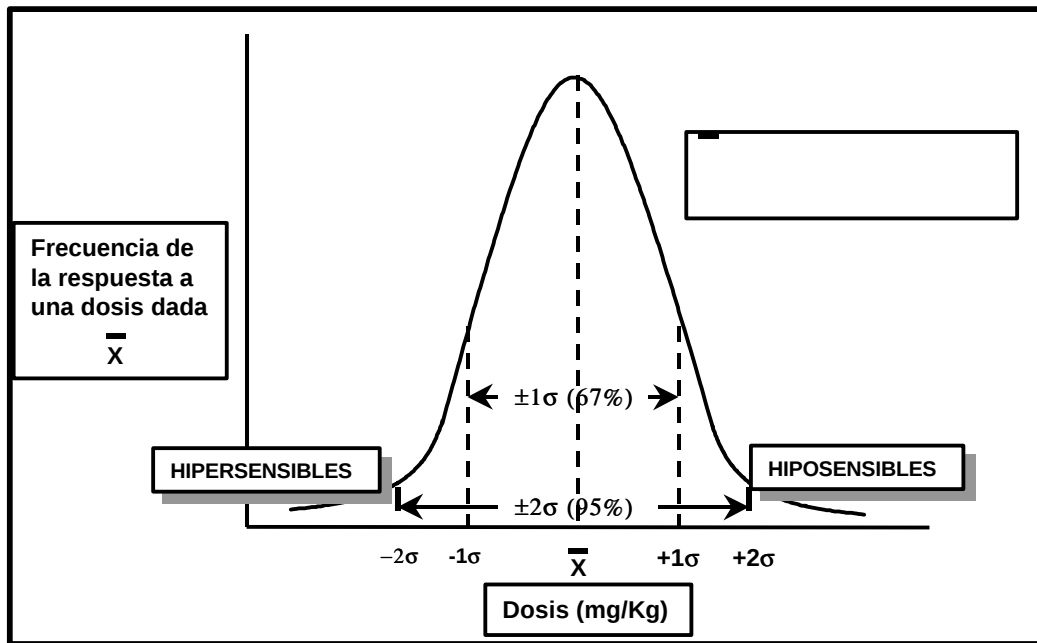
Si bien en un principio el carácter tóxico de una determinada sustancia era definido cualitativamente, no fue sino hasta el desarrollo de la toxicología cuantitativa, cuando se le asignó un carácter cuantitativo al efecto tóxico de cualquier sustancia química. De hecho, la intensidad de la respuesta 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). La experiencia toxicológica ha demostrado que esta variación intraespecie sigue una distribución gauseana o normal, como se puede observar en la Figura 3.1. (Fabre y Truhaut, 1976; Timbell, 1985; Klaassen et al, 1986)

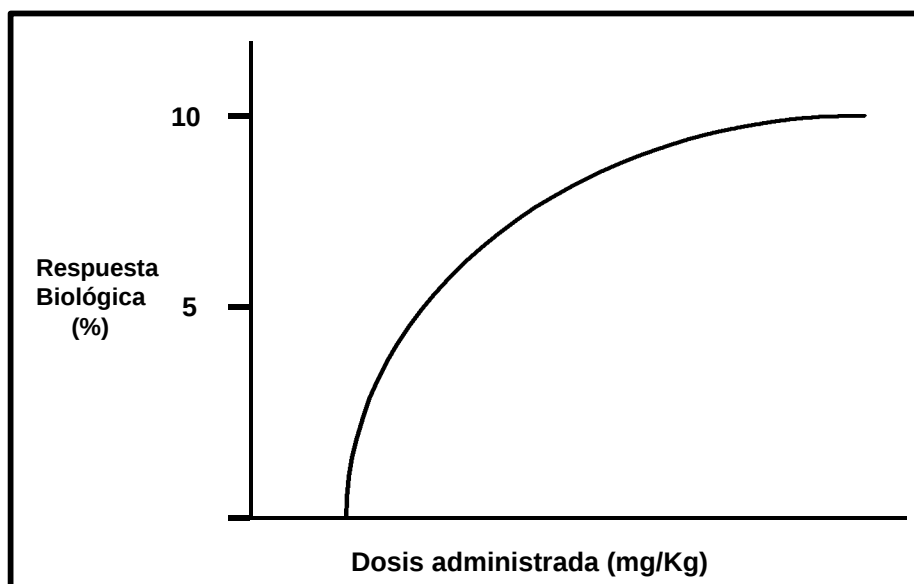
FIGURA 3.1
Curva de frecuencia dosis-respuesta (variación intraespecie) (adaptada de Williams and Burson, 1985)



Hay técnicas estadísticas que definen matemáticamente la distribución normal, la cual es muy común en la respuesta fisiológica hacia un agente xenobiótico. Cuando una dosis se aplica a una población, la respuesta observada queda definida como un parámetro estadístico de variabilidad del grupo de estudio, denominado desviación estándar (σ). Se estima que dos terceras partes de la población estudiada, responden dentro de la dosis media $\pm$ una desviación estándar. Por otro lado, dicha población quedará definida entre el 95 y 99%, o sea el equivalente a 2 y 3 desviaciones estándar de la media. Sobre la misma distribución podemos anotar que las colas de esta, indican casos extremos y particulares a un agente xenobiótico y que corresponden a los individuos hipersensibles e hiposensibles; que como se observa son la proporción extrema minoritaria de dicha población.

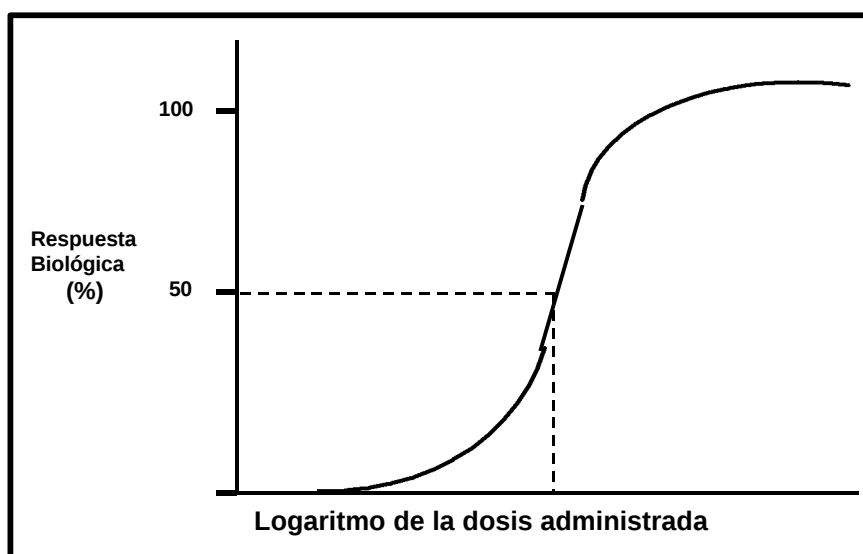
La respuesta biológica para una población de animales, cuando se ensayan varias dosis, al representar los resultados de dosis administradas en las abscisas y el porcentaje de respuesta en las ordenadas, se obtiene una curva ascendente como la mostrada en la Figura 3.2 ; la cual implica, que al incrementar dosis la respuesta inicial es rápida, pero a dosis mayores los incrementos son mas moderados y tienden a ser asintóticos. (Williams and Burson, 1985).

FIGURA 3.2.
Curva dosis-respuesta sin ninguna transformación



La primera modificación a la representación de la curva “dosis respuesta” fue la transformación de la dosis a valores logarítmicos, con lo cual se obtuvo una curva sigmoideal simétrica, también conocida como “S”. De dicha curva como se observa en la Figura 3.3, hay una parte media donde el trazado de la curva es lineal y por consiguiente se tiene una mayor precisión en su cálculo. Por la razón anterior, se decidió tomar el valor de 50% de la respuesta. Si se mide como efecto la muerte, se le denomina dosis letal media (DL_{50}). El valor anterior se adoptó en los primeros estudios cuantitativos de toxicología, y que permiten caracterizar el grado de toxicidad de una sustancia (Fabre y Truhaut, 1976).

FIGURA 3.3
Curva de toxicidad según Trevan (Fabre y Truhaut, 1076)



Con la representación de Trevan donde se hace uso de logaritmos para expresar la dosis administrada, se puede calcular la dosis media con cierta precisión, pero requiere de por lo menos de 6 a 7 puntos, lo cual conlleva a ensayar un número significativo de animales, desafortunadamente a predecir los valores de dosis efectivas en los extremos, se tienen errores en la estimación.

A fin de hacer más accesible la determinación de la dosis media efectiva (DE_{50}) y valores extremos, se intentaron mediante transformaciones en las coordenadas obtener una representación lineal. En un principio Bliss y después Gaddum propusieron el uso en las abscisas de la dosis transformada a logaritmo de base 10; en tanto, que la respuesta se expresará en unidades probits, lo anterior viene de que la curva sigmoidal es relativamente lineal entre 16 y 84%, lo que corresponde aproximadamente a los límites de una desviación estándar de la media de la población; y ya que la respuesta biológica es un fenómeno que sigue una distribución normal, esta se puede manejar en unidades de probabilidad de esta distribución que equivalen a desviaciones equivalentes normales (DEN) y que según Bliss para no obtener valores negativos las transformó en unidades probit que corresponden a $DEN+5$ como se puede observar en el Cuadro 3.1. (Fabre y Truhaut, 1976; Timbrell, 1985; Williams and Burson, 1985; Klaassen et al, 1986).

CUADRO 3.1.
Unidades probit según Bliss (Adaptado de Klaassen et al, 1986)

PORCENTAJE DE RESPUESTA (%)	DISTRIBUCIONES EQUIVALENTES NORMALES (DEN)	UNIDADES PROBIT
0.1	-3	2
2.3	-3	3
15.9	-3	4
50.0	0	5
84.1	+1	6
97.7	+2	7
99.9	+3	8

La primera ventaja de esta última transformación, es que nuestra representación “dosis - respuesta” será lineal y por consiguiente se obtendrá una substancial reducción en el número de animales a ensayar. Para el cálculo de esta última representación lineal, en teoría bastaría con dos puntos; sin embargo, en términos experimentales se exigen generalmente de tres a cuatro puntos y facilitando el trazado con el uso de papel cuadrículado especial denominado “papel logarítmico - probabilidad”, (algo similar a el papel semilogarítmico de dos ciclos). Con este tipo de papel especial, no hay necesidad de hacer transformaciones, ni en la dosis ni en la respuesta, la recta se traza tratando de que pase lo más cerca posible a los puntos experimentales, con lo cual se obtiene el valor de la dosis efectiva media (DE_{50}). El método así definido es suficientemente preciso en la mayor parte de los casos, vale comentar que hay un método más exacto y reproducible que es el de Litchfield y Wilcoxon, aunque más laborioso (Fabre y Truhaut; Klaassen, 1986).

3.1. Dosis letal media (DL_{50}).

Un parámetro toxicológico de suma importancia para definir el grado de toxicidad de una sustancia lo constituye la denominada dosis letal media o 50 (DL_{50}), de la cual hay suficiente material bibliográfico donde se pueden encontrar datos para una gran cantidad de sustancias

comúnmente usadas en diferentes áreas (Clayton and Clayton,1991; Lewis (Jr.) 1992). En la obtención de la DL₅₀, es necesario además de obtener el dato numérico, describir como mínimo la vía de administración; así como la especie animal.

En el cuadro 3.1.1. 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 3.1.1
Rango de toxicidad aguda (Deischmann and Gerarde, 1969)

DENOMINACIÓN	ADMINISTRACIÓN			
	DL ₅₀ Dosis oral única (rata)	DL ₅₀ Dosis cutánea única (conejo)	CL ₅₀ * Inhalación de vapor 4 horas (rata)	Posible dosis oral letal a un hombre adulto
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

3.1.2 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 continúa (Cuadro 3.1.2).

Cuadro 3.1.2.
Efecto acumulativo en subgrupos de animales

Dosis (exponen cial) niveles. Unidades de tóxico	Subgrupos de animales (10) a diferentes niveles										Efecto acumulativo (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1.0
2	3/10	1/10	2/10	3/10	1/10	1/10	1/10	0/10	2/10	0/10	14.0
4	4/10	1/10	2/10	3/10	2/10	4/10	4/10	2/10	2/10	4/10	28.0
8	3/10	4/10	5/10	4/10	4/10	5/10	5/10	4/10	4/10	4/10	42.0
16	6/10	5/10	6/10	7/10	4/10	7/10	6/10	6/10	4/10	6/10	57.0
32	7/10	6/10	8/10	9/10	5/10	7/10	6/10	8/10	9/10	6/10	71.0
64	8/10	9/10	10/10	7/10	10/10	9/10	7/10	9/10	9/10	7/10	85.0
128	9/10	10/10	9/10	8/10	9/10	9/10	9/10	9/10	10/10	8/10	99.0

Ya que Dosis Letal Media DL_{50} , es la dosis a la cual se produce la muerte en el 50 % (la mitad) de los animales de prueba. El valor de DL_{50} , representa la mejor estimación de la dosis para matar o causar un efecto en el 50% de la población. Estadísticamente se puede calcular el rango probable en que se presenta. En el ejemplo del cuadro 2, sólo basta con realizar la extrapolación del 50% (por regresión lineal) para saber la concentración del tóxico que causa un efecto (muerte) en la mitad de la población, la concentración en este caso es de 11.52 unidades (pendiente igual a 46.9 unidades, intersección igual a 0.25 unidades); es decir que la $DL_{50} = 11.52$ unidades.

Es necesario resaltar que para que las curvas de Dosis – Efecto sean completas en su concepto, se debe especificar la ruta de suministro, la especie de animal y referir el suministro a Kg de peso a peso corporal. En el caso anterior podemos suponer, que la ruta es oral y se requiere de 11.53 mg de tóxico por Kg de peso para matar al 50% de la población de un grupo de ratones.

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 3.1.2.

CUADRO 3.1.2
Clasificación de toxicidad

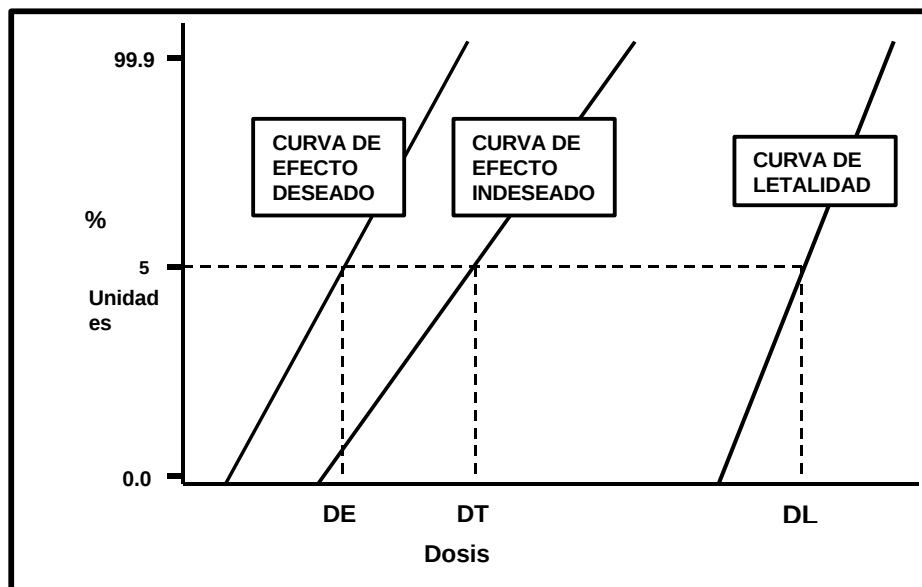
CLASIFICACIÓN	COMPUESTO (alimento)	ANIMAL (Ruta)	DL ₅₀ (g/Kg)	REFERENCIA
Extremadamente Tóxico 1 mg/Kg	Toxina botulínica (tipo B) enlatados	Ratón (intravenosa)	2×10^{-12}	Lindner, 1978
	Tetradotoxina (pescado)	Rata (intraperitoneal)	10×10^{-6}	Lindner, 1978
Altamente tóxico 1 - 50 mg/Kg	Solanina (papa)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

3.2 Otros índices toxicológicos comunes.

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 3.2.1.
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:

$$IT = D L_{50} / DE_{50} = \text{Índice Terapéutico o Benéfico}$$

DL_{50} = Dosis letal media del agente xenobiótico

DE_{50} = 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 (DE_{99}); así como la dosis no deseable o tóxica 1 (DT_1 o DL_1), y por lo tanto su cálculo es como sigue:

$$MS = \frac{DL_1}{DE_{99}} = \text{Margen de seguridad}$$

DL_1 = dosis letal para el 1% de la población de ensayo

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

Contando con los índices anteriores, se esta 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. En toxicología de alimentos, también se tienen ciertos índices toxicológicos particulares, sin embargo, no se discutirán aquí, sino en capítulo posterior (Irving, 1984; Ballantyne et al, 1993).

3.3 Factores biológicos que influyen en la toxicidad

Para tener un efecto tóxico, debe existir una interacción entre el compuesto y el organismo biológico. Para esto se requiere el balance entre diferentes factores:

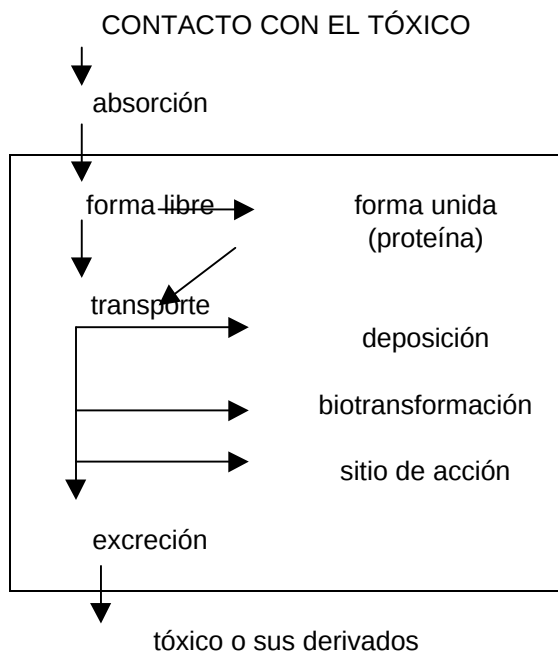
- a) que se establezca contacto (localización) para que sea transportado del exterior al interior
- b) solubilidad del compuesto
- c) que la reacción tiende al equilibrio, a menos que sea eliminado el tóxico.

3.3.1 Contacto, transporte o absorción.

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.

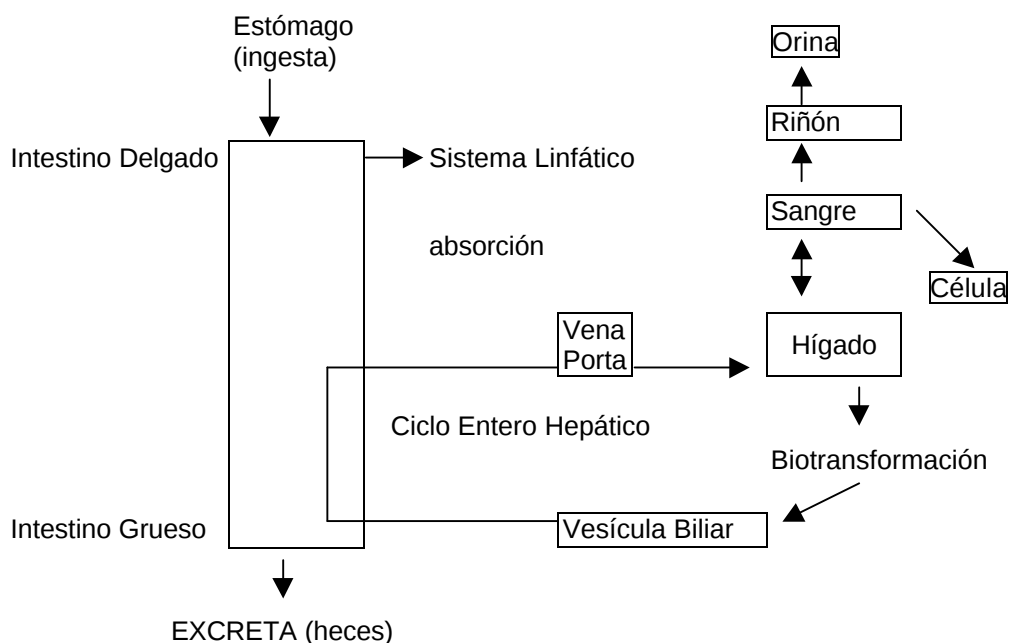
El transporte de un compuesto implica su exposición a diferentes partes del organismo, como por ejemplo: riñón, hígado, glándulas sudoríparas, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, etc. Además, durante el transporte puede ser biotransformado, depositado (almacenado) o llegar a un sitio específico de acción (“locus”) causando alteraciones biológicas (Figura 3.3.1).

FIGURA 3.3.1
Transporte



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 3.3.2).

FIGURA 3.3.2.
Distribución de un compuesto ingerido en las últimas etapas de la digestión
(Adaptado de Lucas, 1994).



3.3.2 Factores químicos que afectan la toxicidad

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. En el caso de mercurio, este reacciona con los $-SH$ de varias proteínas (enzimas), otro ejemplo de receptor es la hemoglobina para el monóxido de carbono.

3.3.2.1 Efecto de la ionización, pH y solubilidad

Se ha demostrado que un compuesto para ser transportado al interior de una célula, tiene que atravesar membranas, las cuales están constituidas por una capa de lípidos, entonces la forma no ionizada (liposoluble) de un electrolito tiene mayor posibilidad de pasar por las membranas.

La ionización de un compuesto depende de varios factores como el pH y el pK (el pH al cual un compuesto presenta una mitad ionizada y la otra no ionizada). Se puede decir que:

pH > pK para un ácido, este estará ionizado
 pH < pK para una base, este estará ionizado

recordando la ecuación de Henderson - Hasselbach:

$$pH = pK + \log \frac{[I^-]}{[NI]}$$

I = aceptor de protones = forma ionizada para un ácido

NI = donador de protones = forma no ionizada para un ácido

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 gossipol o en el caso de reacciones inmunológicas.

El ácido oxálico (HOOC - COOH), presente en forma natural en el ruibarbo, puede causar cálculos renales e inhibir la disponibilidad de calcio. Presenta dos pK (1,46 y 4,40). Este ácido es prácticamente excretado en orina o heces sin modificarse. Considerando su forma ionizada (I) y la no ionizada (NI) se podría calcular su distribución para un pK 1,46.

3.4 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 nutrientes.

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; Committee of Food Protection, 1976; Derache, 1990).

Los tóxicos con mayor coeficiente de participación lípido/agua se absorberán más fácilmente a través de las membranas superficiales del tejido vegetal o animal, consecuentemente, se reabsorberán con mayor facilidad y en consecuencia su eliminación será más difícil. Lo anterior sucede con los compuestos lipofílicos, como los primeros plaguicidas, que debido a su carácter no polar pueden reabsorberse con mayor fuerza. Caso contrario, es cuando los tóxicos involucrados son de carácter polar o iónico, como son algunas sales de

metales pesados, y por consiguiente cuando a estos alimentos contaminados se les someten a un proceso de limpieza (lavado o escaldado), hay una cierta eliminación de estos tóxicos hidrofílicos (Derache, 1990; Hayes y Laws, 1991).

En la difusión pasiva de tóxicos lipofílicos, se presenta una acumulación de estos en la cadena alimenticia, desde los distintos organismos vivos hasta el hombre. Por ello la acumulación de un tóxico va progresando a lo largo de la cadena alimenticia y más si se trata de xenobióticos que sean pobremente transformados, como es el clásico ejemplo de los insecticidas organoclorados, en donde a medida que se avanza en la escala jerárquica evolutiva, hay una acumulación del xenobiótico, llamándose a este fenómeno Bioacumulación o Biomagnificación (Hayes y Law, 1991; Ballantyne et al, 1993).

4. Indices 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 esta 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 multidisciplinaria 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 prueba 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.

5. 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. En el cuadro 5.1 se muestra un ejemplo, la DSEO es el valor más bajo, o sea el de 1.5 mg/Kg p.c. (Derache, 1990; Kotsonis et al, 1994; Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

CUADRO 5.1
Estimación de la DSEO para el insecticida Bifentrin
(adaptado de FAO/OMS, 1993)

EVALUACION TOXICOLÓGICA PARA EL BIFENTRIN (CODEX # 178)	
Dosis a nivel donde no se observa efecto indeseable:	
Ratón:	50 ppm, equivalentes a 7.6 mg/Kg p.c.- día (estudio de 20 meses)
Rata:	100 ppm, equivalentes a 4 mg/Kg p.c.- día (estudio de 2 años). 60 ppm, equivalentes a 3 mg/Kg p.c.- día (estudio de varias generaciones).
Conejo:	2.7 mg/Kg p.c.- día (estudio teratogénico)
Perro:	1.5 mg/Kg p.c.- día (estudio de 1 año)

p.c. = peso corporal de la especie en estudio.

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 = mg / 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.

6. 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.

7. 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 7.1).

CUADRO 7.1
Obtención de la DDA a partir de DSEO

Dosis diaria admisible o ingesta diaria admisible $DDA = DSEO / FS$ DSEO = dosis sin efecto observable (mg/Kg p.c.- día) 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.c. = peso corporal $DDA = \frac{DSEO}{100} = \frac{1}{100} DSEO \text{ (mg / Kg – dia)}$
--

En el Cuadro 7.2. 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.

CUADRO 7.2
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

8. 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 8.1 (Lu, 1973; Derache, 1990; Hayes and Lau, 1991).

CUADRO 8.1
Cálculo del LMR 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:

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

Como se puede apreciar en el Cuadro 8.1 aparte de necesitar la DDA para el plaguicida por analizar, se requiere conocer la ingesta del alimento o grupo de alimento donde se aplicará el plaguicida (a). Al respecto la junta de expertos en aditivos alimenticios de la FAO/OMS, estableció una tabla donde se anota la ingesta aproximada de los alimentos más comunes en la comunidad europea (Cuadro 8.2) Estos datos hay que tomarlos con reserva, ya que cada comunidad tiene diferentes patrones de consumo.

CUADRO 8.2
Estimación de la ingesta diaria promedio de los alimentos más comunes en Europa
(adaptado de Derache, 1990)

ALIMENTO O GRUPO DE ALIMENTOS	INGESTA DIARIA PROMEDIO
Carne de res (magra)	300 g
Vísceras (hígado)	100 g
Grasa animal (manteca)	50 g
Huevo	100 g
Leche	0.5 l
Papa	250 g
Verduras	325 g
Cítricos	50 g
Otras frutas	150 g

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 plaguicidas 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 como se muestra en el cuadro 8.3.

CUADRO 8.3
Obtención del factor de multiplicación (K) para calcular LMR

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

Donde:
W = 60 Kg de peso corporal
a = ingesta promedio de los alimentos

$$1000 W / a = K \quad (\text{factor de multiplicación})$$

$$LMR = K \times DDA$$

Por lo tanto un cálculo del LMR por categorías de alimentos, se puede obtener con relativa facilidad, utilizando los factores de multiplicación (K) en base a los siguientes valores: 185 para verduras, 240 para papa, 400 para frutas y 1,200 para cítricos, entre otros, no olvidando en todo momento que el valor de ingesta promedio del alimento es sumamente variable, y depende de un grupo o comunidad humana. Todo lo antes expuesto queda ilustrado en el Cuadro 8.4, en donde se anotan los LMR para el fungicida foliar sistémico miclobutanil, en el control de hongos en frutas pomáceas y vides principalmente.

CUADRO 8.4
Limites máximos residuales del plaguicida miclobutanil
en alimentos (adaptado de FAO/OMS, 1993)

PLAGUICIDA	DDA ó IDA (mg/Kg p.c.-día)	TIPO DE CULTIVO	LMR (mg/Kg)
MICLOBITANIL No. De Codex (181)	(Estudios de toxicidad crónica en las siguientes especies: rata, ratón y perro; siendo la especie más sensible la rata.	Durazno	0.5
		Chabacano	0.2
		Cereza	1
		Uva	1
		Ciruela	0.2
		Frutas pomáceas	0.5
		Carne de res	0.01
		Despojos de res	0.01
		Leche de vaca	0.01
		Huevo	0.01
p.c.= peso corporal		Carne de ave	0.01

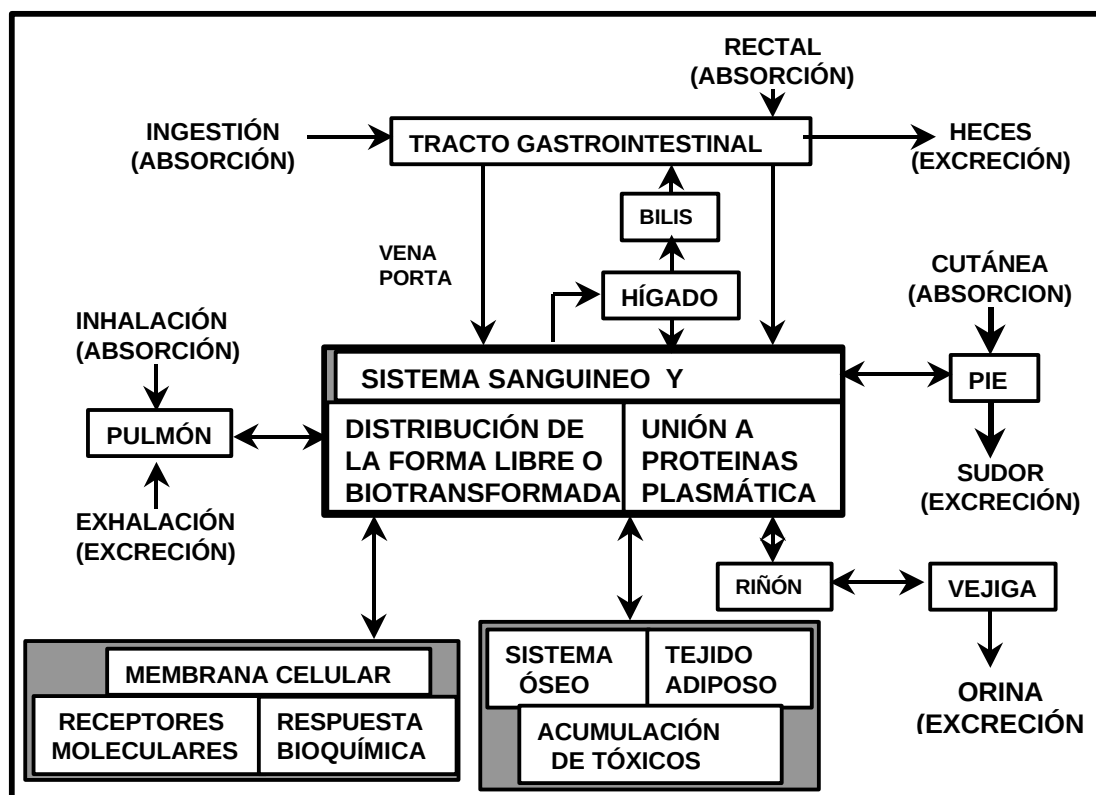
II. PROCESO DE BIOTRANSFORMACIÓN

Los humanos y muchos otros animales están constantemente expuestos en su medio ambiente a una vasta variedad de agentes xenobióticos; los cuales pueden ser de origen natural o formados por intervención del hombre. En general los compuestos más lipofílicos son más fácilmente absorbidos a través de la piel, pulmones o del tracto gastrointestinal. La constante exposición a este tipo de sustancias podría resultar en su acumulación dentro del organismo, al menos que se presente un sistema eficaz de eliminación. Con excepción de la exhalación, para que un agente xenobiótico pueda ser eliminado del organismo, requiere que sea soluble en fase acuosa, lo anterior funciona para compuestos no volátiles y en consecuencia serán excretados por la orina y las heces, que son las predominantes rutas de eliminación. Sin embargo, los compuestos lipofílicos que se encuentran en los fluidos de excreción tienden a difundir hacia las membranas y en consecuencia son reabsorbidos, mientras que los compuestos solubles en agua son excretados, lo que dejaría aparentemente una acumulación de los agentes xenobióticos lipofílicos dentro del organismo (Caldwell and Paulson, 1964; Klaassen et al, 1986).

1. Panorama general.

De acuerdo a la estructura de la membrana celular, esta le confiere una selectividad en la absorción tanto de las sustancias endógenas como xenobióticas. Esta selectividad permite que existan vías de absorción específica para los nutrientes hidrosolubles con un gasto energético (transporte activo), pero por otra parte aunque la mayoría de los organismos vivos son casi impermeables a la gran mayoría de las sustancias hidrosolubles no deseables, no pueden prevenir la absorción de la mayoría de las sustancias liposolubles. En la Figura 1.1. tenemos resumido en un esquema ilustrativo, las principales vías de absorción y eliminación tanto de compuestos endógenos como exógenos (Anders, 1985; Manahan, 1990; Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

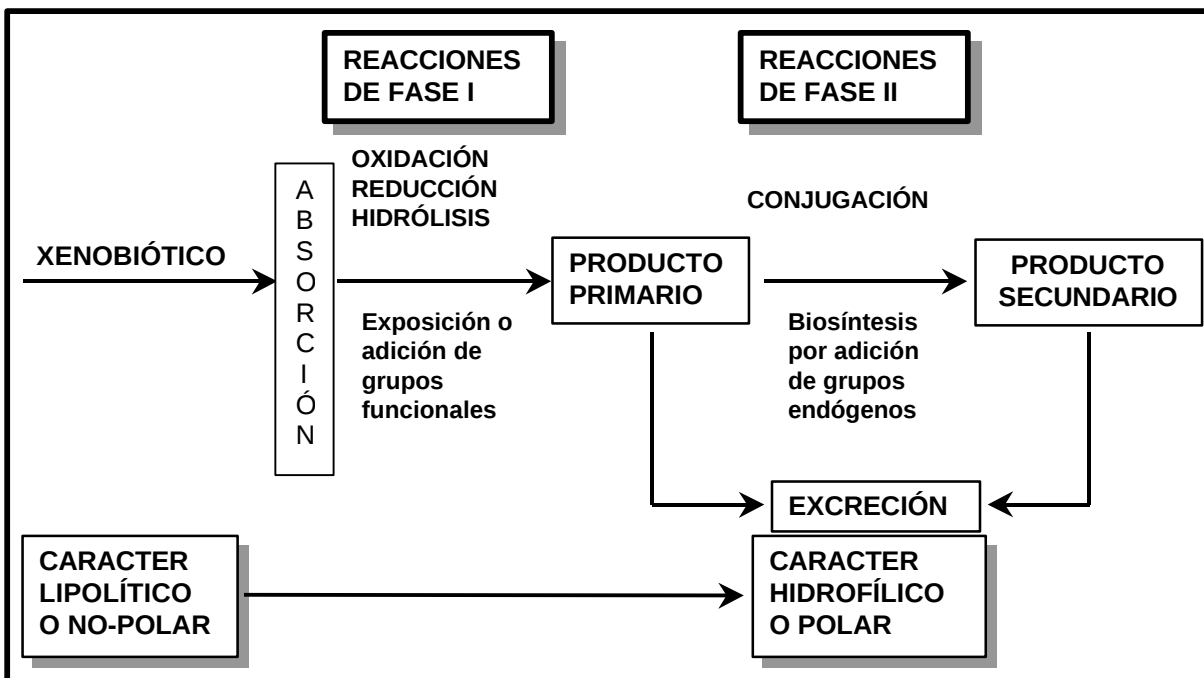
FIGURA 1.1
Principales vías de excreción y absorción de xenobióticos



ABSORCIÓN

Afortunadamente, los animales superiores han desarrollado un número de sistemas metabólicos que convierten los agentes xenobióticos liposolubles en metabolitos hidrosolubles capaces de ser excretados por las vías de eliminación. A esta actividad bioquímica se le ha denominado proceso de Biotransformación, el cual se ha dividido a su vez en dos grandes grupos de actividad enzimática: reacción de Fase I y Fase II como se observa en la Figura 1.2.

FIGURA 1.2
Integración del proceso de Biotransformación de xenobióticos
(adaptada de Klaassen et al, 1986)

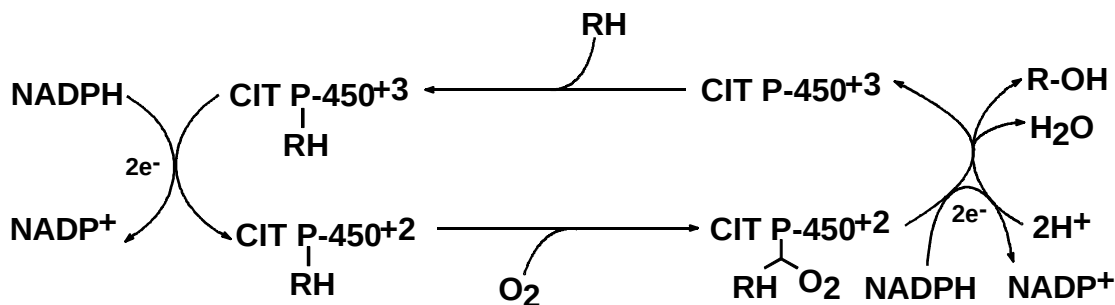


La función principal del proceso de Biotransformación es la transformación de los agentes xenobióticos para facilitar su remoción a través del riñón y la bilis principalmente. Sin embargo, cuando se modifica la estructura química del agente xenobiótico, se puede presentar en algunos casos, que se modifique la actividad farmacológica y en ocasiones hasta un aumento de la toxicidad, lo que se conoce como bioactivación, como es el caso de las sustancias denominadas procarcinogénicas, las cuales requieren del proceso de biotransformación para manifestar el efecto carcinogénico (Loomis, 1978; Anders, 1985).

2. Reacciones fase I.

La función de este tipo de reacciones, es modificar la estructura química de la molécula, por introducción de grupos funcionales como son hidroxilo, amino, carboxilo entre otros. También, se puede obtener una mayor polaridad del agente xenobiótico por exposición de grupos funcionales como es el proceso de hidrólisis. Posiblemente la oxidación es la reacción más importante de las reacciones de fase I; en general estas reacciones están mediadas por el sistema de oxidación microsomal que contiene el citocromo P-450, también conocido como "sistema oxidasa de función mixta", el cual requiere del cofactor nicotin-adenin-dinucleótido-reducido (NADPH) como donador inicial de electrones y oxígeno molecular como oxidante, según se observa en la Figura 2.1 (Repetto, 1981; Klaassen et al, 1985; Manahan, 1990).

FIGURA 2.1
Sistema de transporte de electrones de Citocromo P-450 y oxidación
de un xenobiótico (RH)



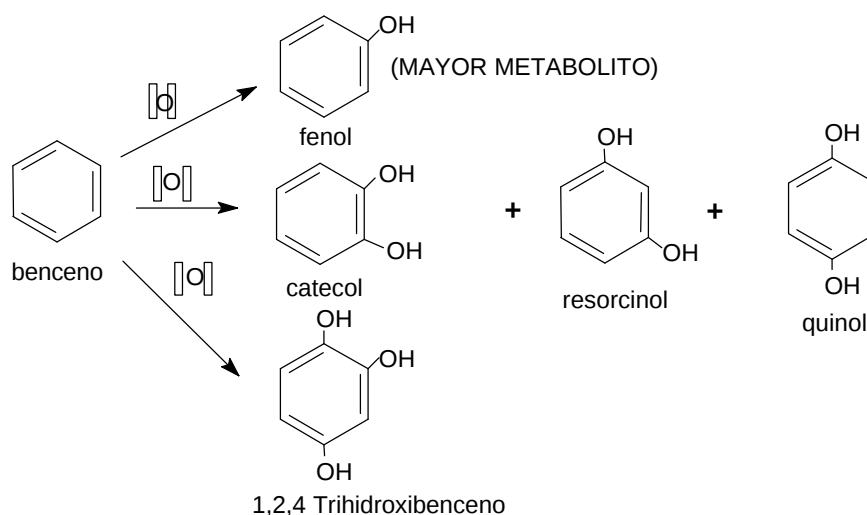
En el esquema anterior, un electrón del NADPH se transfiere al citocromo P-450 mediante la enzima NADPH-Citocromo P-450-reductasa. Hay que hacer notar que el origen del citocromo P-450, se refiere a que es una proteína cromógena que cuando se une al monóxido de carbono, da una forma reducida que presenta un máximo de absorción espectral a 450 nm. Aunque este sistema oxidativo forma parte de muchos tejidos del organismo, el sitio de la oxidación de la mayoría de los xenobióticos se presenta en el retículo endoplásmico liso del hígado. Hay muchas formas de citocromo P-450 o isoenzimas que le dan características particulares al organismo que las contiene, presentándose una diferenciación en el proceso de Biotransformación intra e interespecie.

El sistema de oxidación microsomal con participación de la citocromo P-450 es inducible; así, la administración de sustancias oxidables incrementa su actividad, como es el caso de la administración de barbitúricos, ciertos plaguicidas entre otros xenobióticos; lo que le confiere una adaptación del retículo endoplásmico liso del hígado al incremento del proceso oxidativo. El anterior sistema, además de mediar muchas reacciones de oxidación; también, puede llevar a cabo reacciones de reducción, como es la conversión de los colorantes azóicos a sus correspondientes aminas, cuando se presentan condiciones anaerobias (Hodgson and Guthrie, 1980; Timbrell, 1985).

2.1. Hidroxilación aromática.

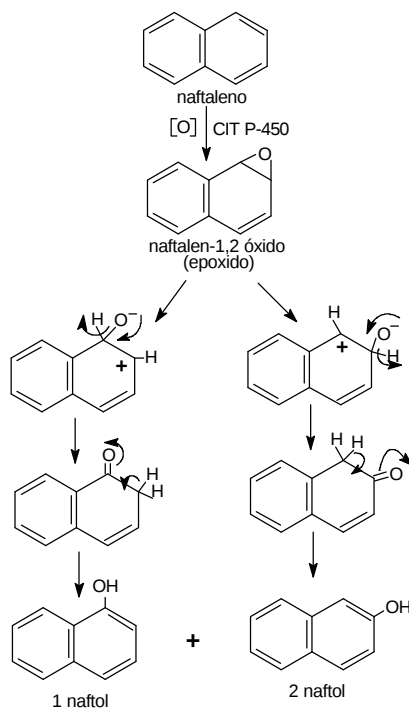
La hidroxilación aromática, para el sistema más simple se describe en la Figura 2.1.1, el cual es uno de los procesos oxidativos de mayor importancia. Los mayores productos de la hidroxilación aromática son fenoles, pero también se pueden formar catacoles y quinoles. Consecuentemente un número variable de metabolitos hidroxilados se pueden formar, lo cual dependerá de las características particulares de la especie considerada.

FIGURA 2.1.1
Metabolitos aromáticos de la hidroxilación del benceno



Sin embargo, hay que mencionar que la hidroxilación aromática procede vía la formación de un epóxido como intermediario. Lo anterior se puede ilustrar en la hidroxilación del naftaleno, ya que generalmente se forma tanto el 1-naftol como el 2-naftol, la cual se realiza vía la formación del epóxido intermediario 1, 2-óxido como se observa en la Figura 2.1.2. Cabe mencionar que precisamente el naftaleno es el precursor de los denominados hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), donde el efecto carcinogénico de algunos de ellos se debe a la formación de un epóxido intermediario.

FIGURA 2.1.2
Hidroxilación del naftaleno a través de la formación de epóxido (adaptada de Timbrell, 1985)

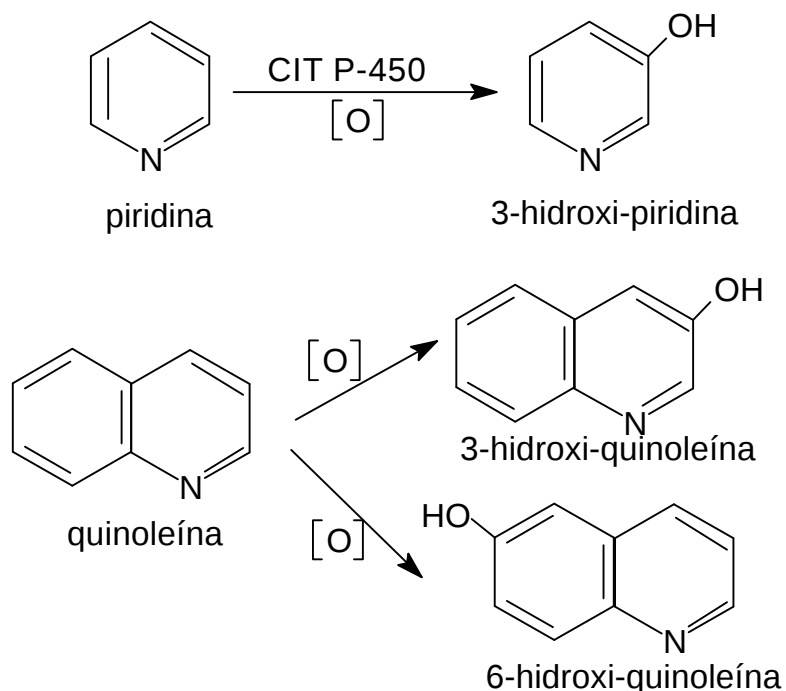


La oxidación vía formación de epóxidos es muy importante, ya que estos metabolitos intermediarios pueden reaccionar con biomoléculas celulares; así tenemos, que los epóxidos estabilizados pueden reaccionar con sitios nucleofílicos de constituyentes celulares como son ciertos ácidos nucleicos, y producir un evento mutagénico. Eventos de este tipo se presentan con algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como en algunas micotoxinas.

2.2. Hidroxilación heterocíclica.

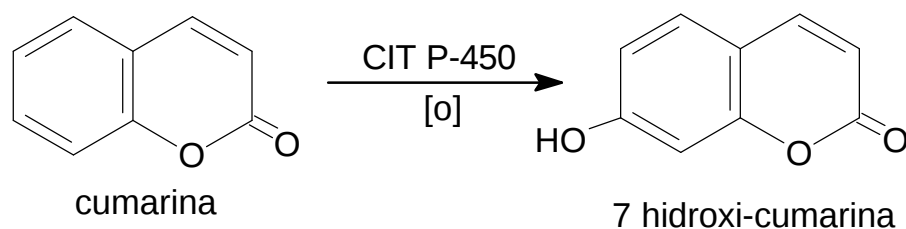
Compuestos heterocíclicos con átomos de nitrógeno tales como la piridina y quinoleína, sufren la oxidación microsomal por hidroxilación en la posición 3; así, en el caso de la quinoleína, el anillo aromático sufre la hidroxilación en la posición 3 pero también se obtiene el metabolito hidroxilado en la posición 6 como se observa en la Figura 2.2.1. Este tipo de reacción es interesante, ya que sabemos que los alcaloides tienen como característica estructural, poseer un átomo de nitrógeno heterocíclico.

FIGURA 2.2.1
Hidroxilación microsomal de piridina y quinoleína



Otro ejemplo de hidroxilación heterocíclica lo constituye la oxidación microsomal del anillo de cumarina, el cual es muy común en muchos metabolitos secundarios de algunas plantas superiores y es la estructura básica de un grupo de rodenticidas que tienen efecto hemolítico. En este caso la adición del grupo hidroxilo se lleva a cabo en la posición 7, si ésta se encuentra libre, como se observa en la Figura 2.2.2. También, hay que mencionar que algunas micotoxinas como las aflatoxinas y ocratoxinas tienen dentro de su estructura el anillo cumarínico, por lo tanto es factible que se lleve a cabo la hidroxilación.

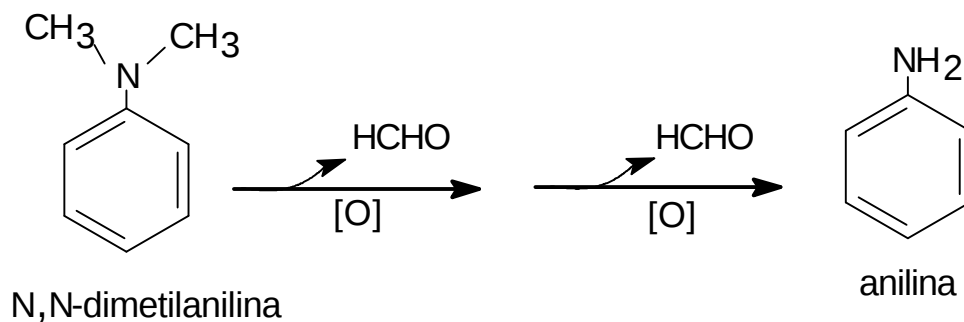
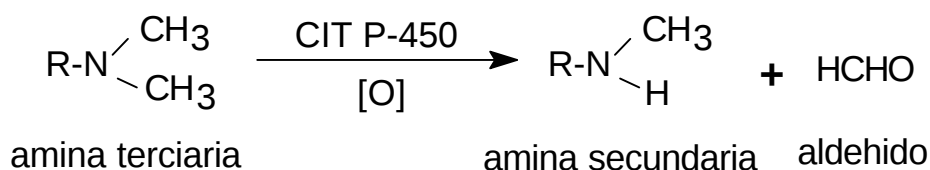
FIGURA 2.2.2
Hidroxilación microsomal del anillo heterocíclico de cumarina



2.3 N-Dealquilación.

La N-dealquilación es la remoción de grupos alquilo del átomo de nitrógeno y en realidad, se podría considerar como un proceso donde se exponen los grupos funcionales como es el grupo amino. Los grupos N-alquil son removidos oxidativamente por conversión al correspondiente aldehído como se observa en la Figura 2.3.1.

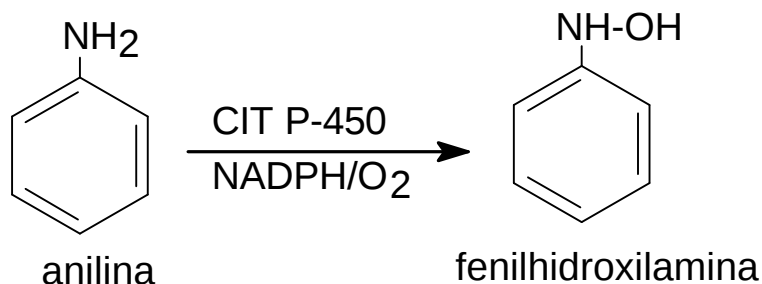
FIGURA 2.3.1
Dealquilación mediada por oxidación microsomal enzimática



2.4. N-Hidroxilación.

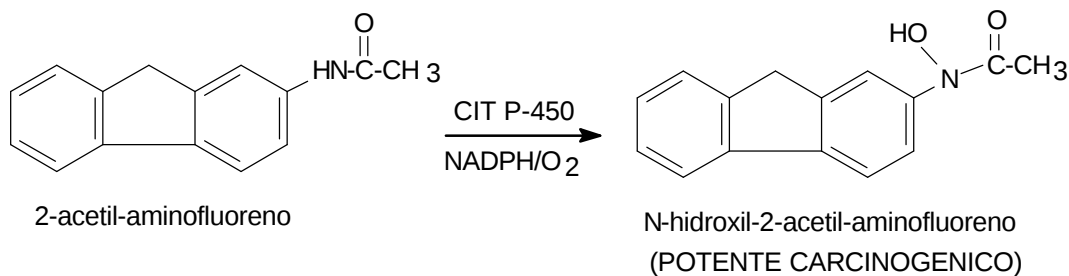
La N-hidroxilación de arilaminas primarias, arilamidas e hidrazinas, es catalizada por el sistema de oxidación microsomal involucrando la participación del citocromo P-450 y requiriendo NADPH y oxígeno molecular. Así, el ejemplo más simple es el de la N-hidroxilación de la anilina para producir fenilhidroxilamina como se observa en la Figura 2.4.1. Hay que mencionar que los metabolitos formados por este proceso oxidativo, pueden ser moléculas muy reactivas.

FIGURA 2.4.1
N-hidroxilación de la anilina



En este proceso oxidativo se pueden presentar algunos ejemplos de bioactivación como es el caso de la N-hidroxilación del 2-acetilaminofluoreno (Figura 2.4.2) que produce un potente carcinogénico (Anders, 1985; Timbrell, 1985).

FIGURA 2.4.2
N-hidroxilación del 2-acetil-aminofluoreno (Tomado de Timbrell, 1985)

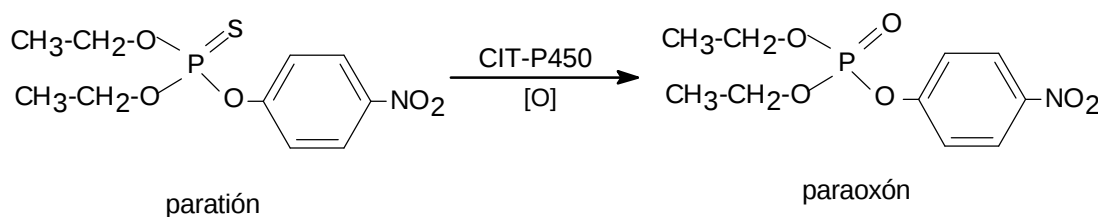


2.5. Desulfuración.

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en una molécula orgánica por oxidación microsomal, se conoce como desulfuración y es un proceso común para la Biotransformación de los insecticidas organofosforados, los cuales se usan ampliamente en las actividades agrícolas. En la Figura 2.5.1 se tiene un ejemplo ilustrativo como es la desulfuración del paratión, con lo cual se obtiene el metabolito oxidado que tiene mayor efecto inhibidor sobre la acetilcolinesterasa. (Timbrell, 1985; Miyamoto et al, 1988).

Este proceso de oxidación microsomal es aprovechado en la bioactivación de los insecticidas organofosforados. Así, tenemos por ejemplo que el Paratión tiene un DL_{50} de 10 a 12 mg/Kg p.c., en tanto que el Paraoxón (metabolito desulfurado) incrementa su toxicidad con un DL_{50} entre 0.6 a 0.8 mg/Kg p.c.; los anteriores datos de toxicidad corresponden a evaluaciones en rata por vía intraperitoneal.

FIGURA 2.5.1
Desulfuración oxidativa del paratión

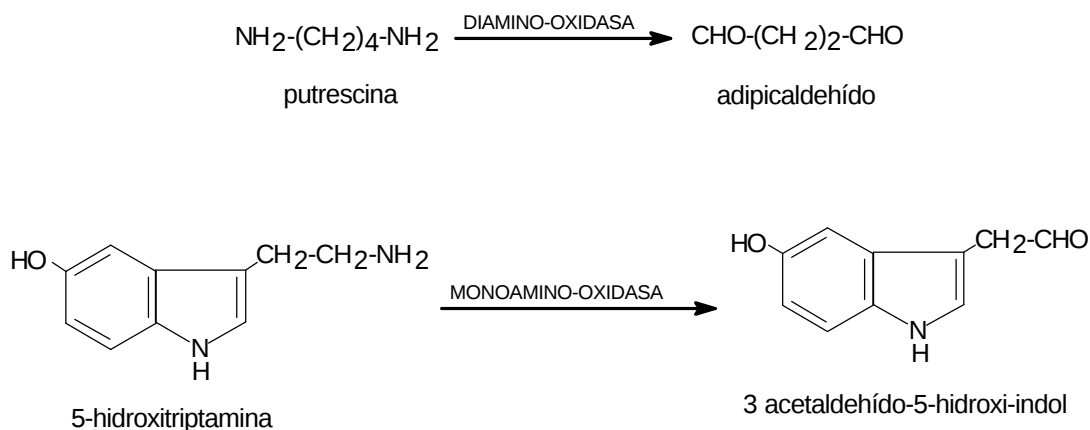


2.6. Reacciones de oxidación no microsomal.

Aunque el sistema de oxidación microsomal con la participación del citocromo P-450, es el proceso enzimático más común en la oxidación de un compuesto extraño, hay otras vías metabólicas que pueden llevar a cabo la oxidación de algunas moléculas orgánicas como son: la oxidación de aminas, alcoholes, aldehidos y purinas entre otras (Timbrell, 1985; Miyamoto et al, 1988).

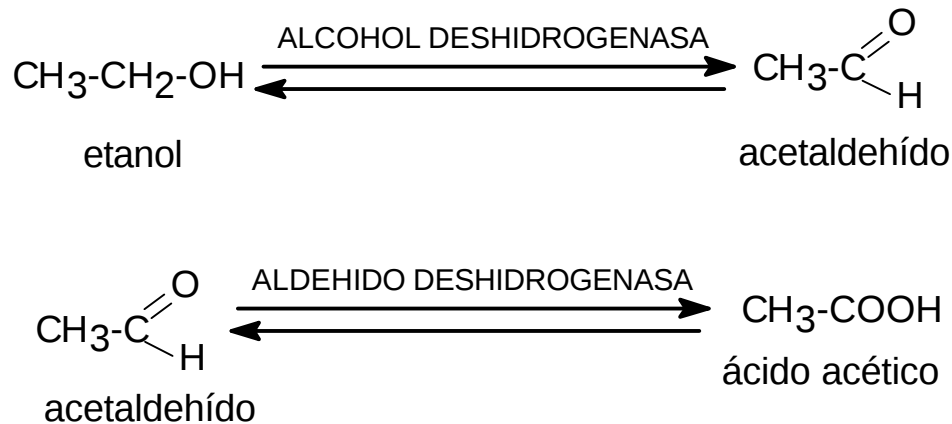
En la oxidación de aminas, hay la participación ya sea de monoamino o diamino oxidasas, ambas involucradas en la desaminación tanto de aminas primarias, secundarias y terciarias, resultando como productos sus respectivos aldehidos como se puede observar en la Figura 2.6.1. La enzima monoamina oxidasa se localiza en las mitocondrias de varios tejidos; en tanto que la diamino oxidasa se encuentra en el citosol de las células.

FIGURA 2.6.1
Oxidación no-microsomal de putrescina y 5-hidroxitriptamina



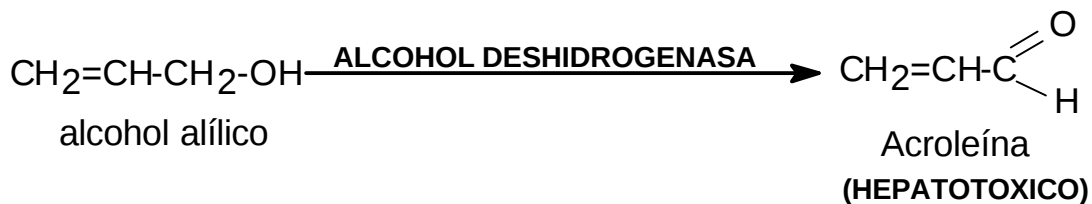
Aunque *in vitro* el sistema microsomal oxidativo ha demostrado que puede oxidar el etanol; sin embargo, *in vivo* la enzima que lleva a cabo esta función es la alcohol deshidrogenasa, la cual se encuentra en la fracción soluble de varios tejidos. Los productos de oxidación de esta enzima, son los correspondientes aldehídos o cetonas, de acuerdo a si son alcoholes primarios o secundarios respectivamente. Los productos carbonílicos de la acción de la alcohol deshidrogenasa, pueden sufrir una posterior oxidación por la aldehidos deshidrogenasa y producir los respectivos ácidos orgánicos, como se muestra en el ejemplo de la Figura 2.6.2.

FIGURA 2.6.2
Oxidación del etanol hasta ácido-acético



En este proceso oxidativo presentamos el caso de la bioactivación que corresponde al alcohol alílico, ya que al actuar sobre este compuesto la alcohol deshidrogenasa se forma el respectivo aldehído, que en este caso corresponde a la acroleína, el cual es un hepatotóxico que causa necrosis periportal en animales de experimentación (Figura 2.6.3, Timbrell, 1985). Precisamente, este aldehído por tener un carácter muy reactivo, está implicado en la formación de ácidos grasos cíclicos, los cuales al parecer tienen un efecto tóxico.

FIGURA 2.6.3
Oxidación no-microsomal del alcohol alílico



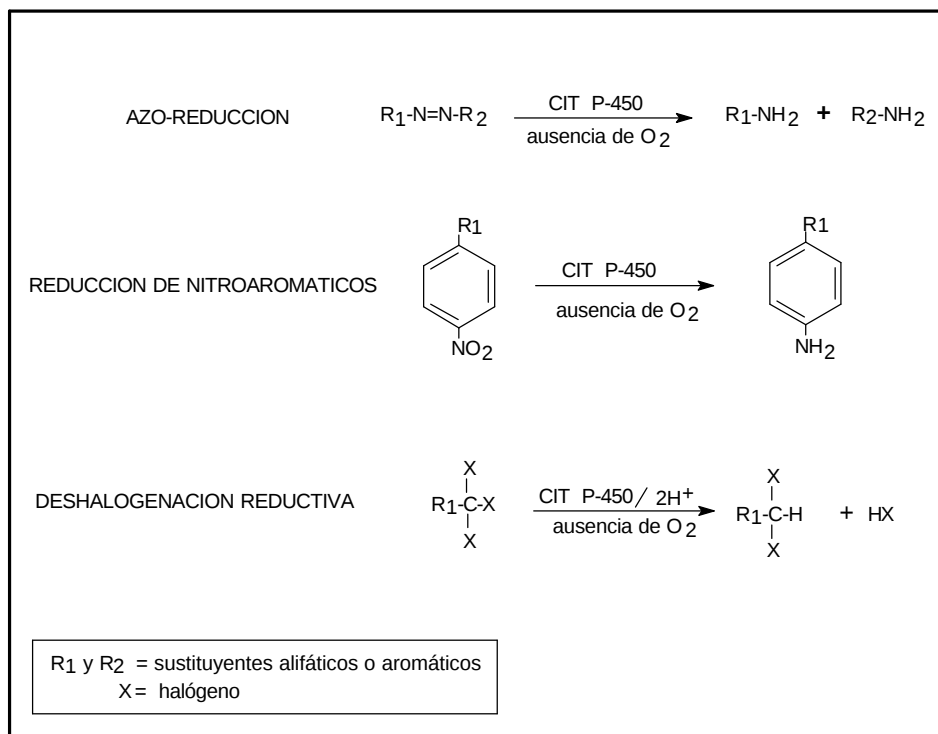
2.7. Reducción.

Aunque el sistema de oxidación microsomal que contiene citocromo P-450 normalmente lleva a cabo la oxidación xenobiótica; este sistema puede funcionar como un proceso de biotransformación reductivo. El proceso reductivo se presenta cuando hay una baja tensión de oxígeno molecular (baja concentración) y por consiguiente ciertos substratos xenobióticos pueden aceptar uno o dos electrones que son proporcionados por el sistema microsomal con participación del Citocromo P-450, en lugar del oxígeno. En este panorama reductivo, incluso el oxígeno actúa como inhibidor de esta ruta, ya que compete con los substratos por los electrones; adicionalmente, los mismos productos de reducción son inhibidores de este sistema, ya que pueden competir con los propios sitios de unión del Citocromo P-450 y por consiguiente detener el flujo de electrones, por lo cual este proceso es menos efectivo que la oxidación (Klaassen et al, 1986; Gilman et al, 1990; Shibamoto y Bdjeldanes, 1996).

En la figura 2.7.1 se tiene esquematizado las principales reacciones de reducción que puede llevar a cabo el anterior sistema, recordando que esta ruta solo se presenta en un ambiente anaeróbico. En base a lo anterior, se establece que la microflora intestinal tiene una gran

influencia en este proceso de reducción; ya que estos microorganismos tienen su sistema de oxidación microsomal normal, pero debido al medio en que se encuentran (reducción de la tensión de oxígeno), pueden llevar a cabo el proceso de reducción en lugar de la oxidación (Hodgson and Guthrie; 1980; Klaassen et al, 1986).

FÍGURA 2.7.1
Reacciones de reducción del sistema microsomal con participación de citocromo P-450
(Adaptada de Klaassen et al, 1986)

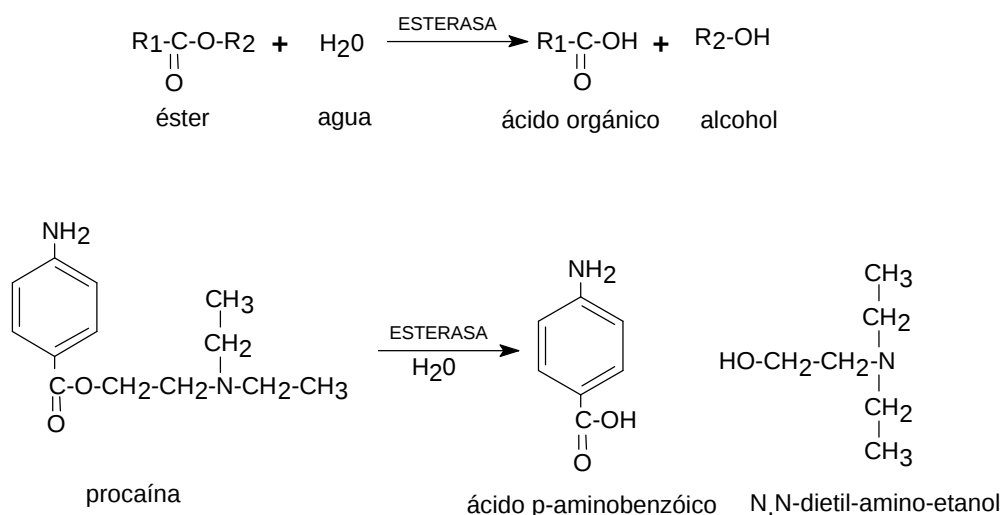


2.8. Hidrólisis.

En las reacciones de fase I del proceso de biotransformación de xenobióticos, lo que se pretende es darle un mayor carácter polar a las moléculas, lo cual implica adicionarle grupos funcionales polares tales como hidroxilo o aminas; sin embargo, otro camino para llegar al mismo propósito implica realizar un proceso hidrolítico en cierto tipo de compuestos, para que se puedan exponer estos grupos polares funcionales (Timbrell, 1985; Gilman et al, 1990).

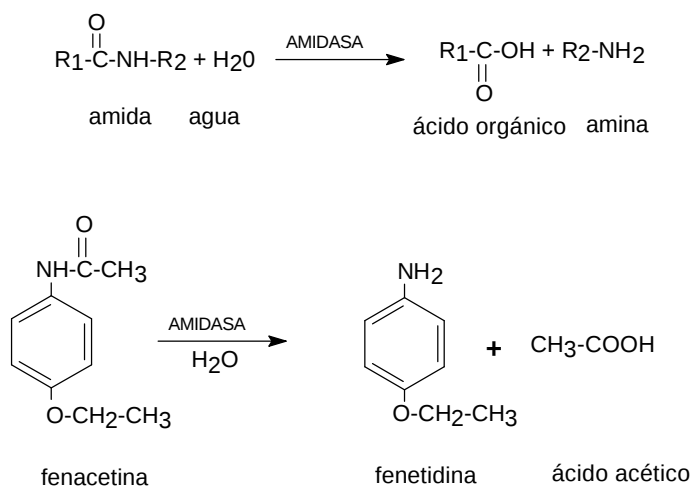
En ciertos tejidos de los mamíferos y especialmente en el plasma sanguíneo se encuentran varias esterasas, las cuales tienen la capacidad de producir hidrólisis de diferentes tipos de ésteres. Estas esterasas son clasificadas como aril-esterasas y acetil-esterasas; incluso cabe mencionar que enzimas tales como tripsina y quimotripsina pueden producir la hidrólisis de ciertos carboxi-ésteres. En la Figura 2.8.1 tenemos el esquema genérico de este proceso hidrolítico con un ejemplo ilustrativo.

FIGURA 2.8.1
Hidrólisis de ésteres por acción de esterasas



La hidrólisis de amidas es catalizada por amidasas; sin embargo, este proceso hidrolítico es más lento en comparación al proceso de hidrólisis de los ésteres. Adicionalmente, el plasma no es un lugar de alta actividad de hidrólisis de amidas, sino que ésta se presenta en otros tejidos, como es el caso de algunas carboxil-amidasas microsomales del hígado (Repetto, 1981; Timbrell, 1985). En la Figura 2.8.2 se presenta el esquema genérico y un ejemplo de la hidrólisis de una amida.

FIGURA 2.8.2
Hidrólisis de amidas por amidasas

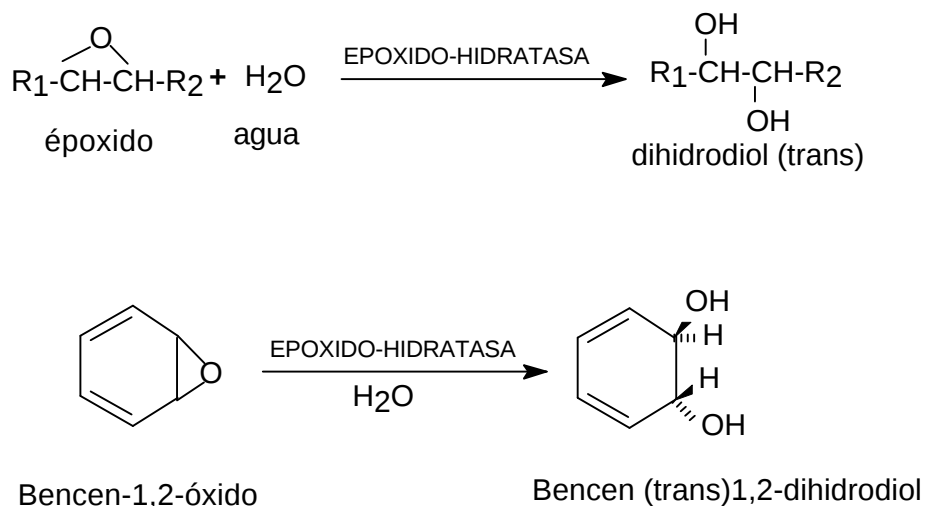


Los epóxidos que son anillos de tres miembros que contienen un átomo de oxígeno, pueden ser metabolizados por la enzima epóxido-hidratasa; esta enzima adiciona una molécula de agua al epóxido produciendo un transdihidrodiol. Este tipo de reacción es de suma importancia en el proceso de biotransformación, ya que en la hidroxilación de xenobióticos que es común y se

producen epóxidos como metabolitos intermediarios, los cuales son moléculas muy reactivas que pueden generar un evento mutagénico.

La epóxido-hidratasa es una enzima que se encuentra en la fracción microsomal de las células, muy próxima al sistema oxidasa de función mixta; por lo tanto, la epóxido-hidratasa lleva a cabo un proceso de destoxificación sumamente importante, ya que desactiva intermediarios inestables muy reactivos, que son producidos en la hidroxilación mediada por Citocromo P-450. (Figura 2.8.3, Timbrell, 1985; Klaassen et al, 1986).

FIGURA 2.8.3
Hidrólisis de epóxidos por acción de la epóxido-hidratasa



3. Reacciones de fase II.

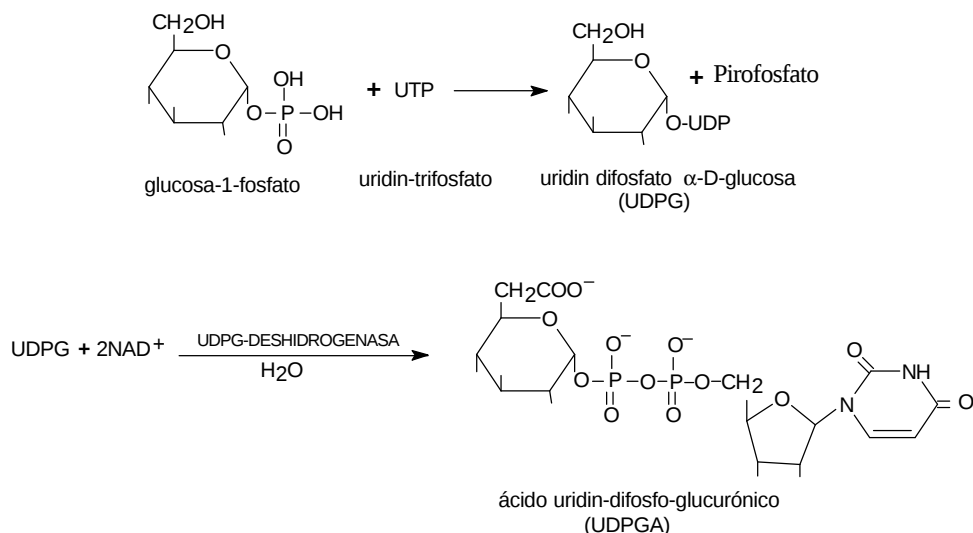
Este tipo de reacciones metabólicas son de biosíntesis por lo cual requieren de un gasto energético (formación de enlaces químicos); por lo tanto, son reacciones enzimáticas que aparte de requerir de ciertos cofactores, necesitan de substratos de alta energía como es el ATP.

Las reacciones de fase II también se denominan como reacciones de conjugación, involucran la adición a los compuestos xenobióticos de moléculas endógenas, las cuales generalmente son polares y de alta disponibilidad por parte del organismo. Estos grupos endógenos son adicionados a grupos funcionales presentes ya en los compuestos xenobióticos, o que fueron introducidos o expuestos en la fase I del proceso de biotransformación. El propósito final es de obtener moléculas polares y con bajo coeficiente de partición lípido/agua, para que se facilite su excreción al disminuir substancialmente su carácter lipofílico (Klaassen et al, 1986; Manahan, 1990).

3.1. Glucuronidación.

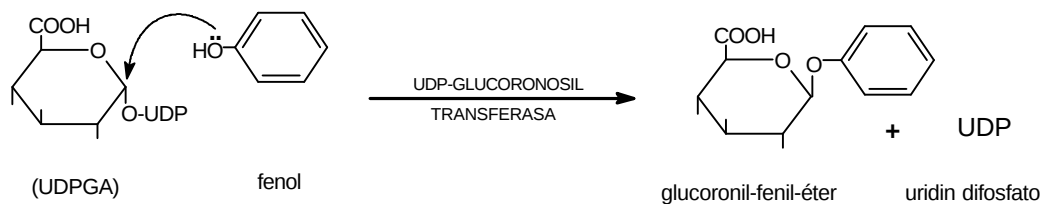
La principal reacción de conjugación que se presenta en la mayoría de las especies animales es la incorporación de ácido glucurónico a través del ácido uridín difosfo glucurónico (UDPGA). La obtención del anterior complejo donador proviene de precursores disponibles del metabolismo normal; o sea, que el UDPGA es formado en la fracción soluble de las células hepáticas a partir de la glucosa-1-fosfato como se observa en la Figura 3.1.1 (Timbrell, 1985; Manahan, 1990).

FIGURA 3.1.1
Formación del ácido uridin difosfo glucurónico (UDPGA)



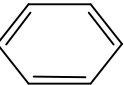
La conjugación del UDPGA con los xenobióticos involucra un ataque nucleofílico de estos compuestos a través de los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre al carbono C-1 del ácido glucurónico, y se observa una inversión de dicho enlace ya que pasa de forma α a β , como se puede observar en la Figura 3.1.2, donde se ilustra el ataque nucleofílico del fenol sobre el ácido uridín difosfo glucurónico.

FIGURA 3.1.2
Inversión del enlace α a β en la formación del glucurónido
(Adaptado de Trimbell, 1985)



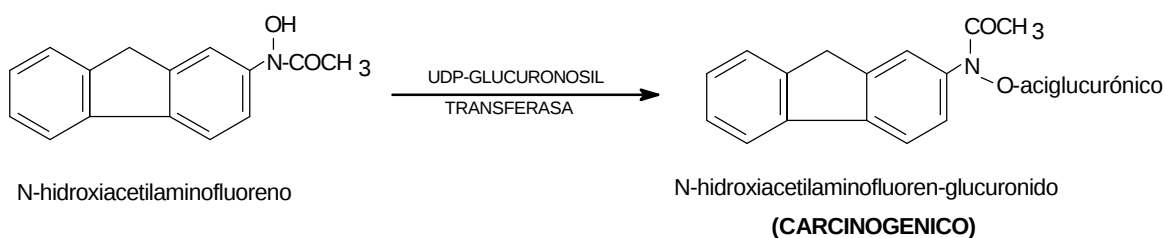
La enzima responsable de la catálisis del proceso de conjugación con UDPG, es la UDP-glucuronosil-transferasa, la cual se encuentra en la fracción microsomal de varios tejidos como hígado, riñón, piel, intestino y cerebro, siendo cuantitativamente de mayor importancia en el hígado. En sí, la glucuronidación es el principal proceso de conjugación de las reacciones de fase II, tanto para compuestos endógenos como exógenos, y el resultado es la obtención de conjugados polares solubles en fase acuosa, que puedan ser eliminados del organismo a través de la orina o bilis. Debido a la amplitud de substratos que pueden ser aceptados y la suficiente disponibilidad del donador (UDPGA), hace que la conjugación con ácido glucurónido tanto cualitativa como cuantitativamente sea la más importante reacción de conjugación; así, en la Figura 3.1.3. se muestran los principales tipos de glucurónidos que se pueden formar a partir de diferentes grupos funcionales de los agentes xenobióticos (Burchell and Coughtrie, 1989).

FIGURA 3.1.3
Principales tipos de glucurónidos donde se muestra el grupo nucleofílico

GRUPO FUNCIONAL (G)		TIPO DE GLUCURONIDO
ALCOHOL: alifático alicíclico bencílico fenólico	$G-\ddot{O}H$	éteres glucurónidos
ACIDO: alifático aromático α - β -insaturado	$\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ G-C \\ \\ \ddot{O}H \end{array}$	ésteres glucurónidos
ARILAMINAS: alifático	$G-\ddot{N}H$ 	N-glucurónidos
N-HIDROXIL: alifático aromático	$(G)_2-N-\ddot{O}H$	O-glucurónidos
TIOLES: alifático aromático	$G-\ddot{S}H$	S-glucurónidos

Aunque el proceso de conjugación generalmente disminuye la actividad biológica del agente xenobiótico original o biotransformado, hay casos excepcionales en donde se observa también una bioactivación, como es la glucuronidación del acetilamino fluoreno, (Figura 3.1.4, Timbrell, 1985).

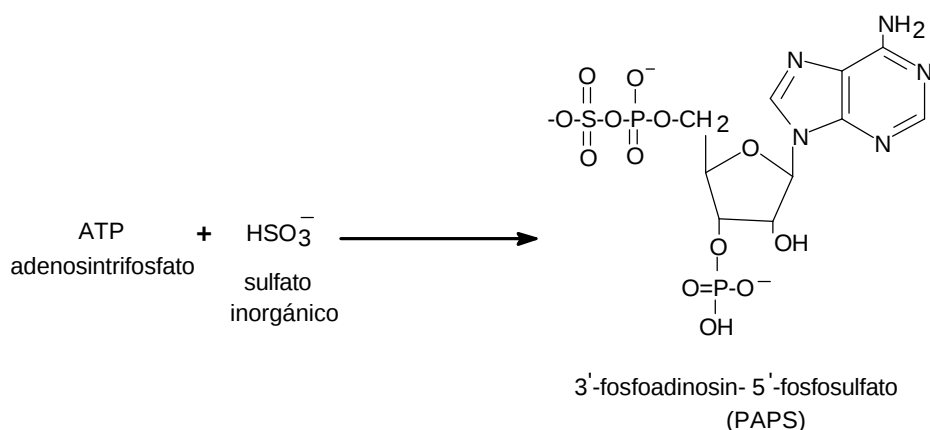
FIGURA 3.1.4
Glucuronidación del N-hidroxiacetilaminofluoreno



3.2.- Sulfatación.

En los mamíferos, una importante conjugación para varios tipos de grupos hidroxilo es la formación de ésteres de sulfato. Esta misma reacción también se puede presentar con grupos amino; así, pueden ser substratos de esta conjugación: alcoholes alifáticos, aminas aromáticas, fenoles y compuestos endógenos tales como esteroides y carbohidratos. En este proceso de conjugación el donador del compuesto endógeno (sulfato) es el 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfato (PAPS), el cual a su vez requiere ATP para su formación, como se observa en la Figura 3.2.1. El sulfato inorgánico precursor del PAPS puede ser agotado cuando concentraciones significativas son requeridas para este proceso de conjugación.

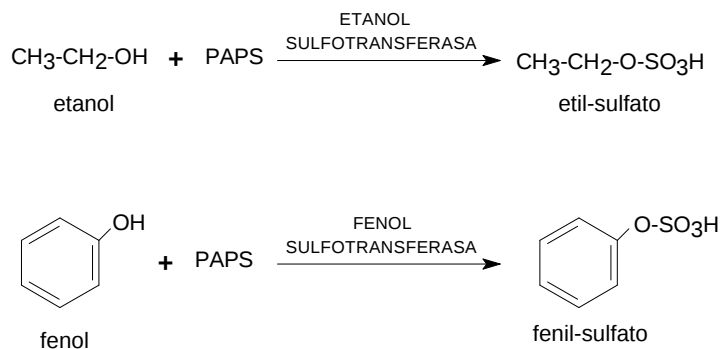
FIGURA 3.2.1
Formación del fosfoadenosin-fosfosulfato (PAPS)



El proceso de sulfatación es un efectivo proceso de detoxificación, ya que los conjugados formados, son sulfatos orgánicos ionizados que son relativamente fácil de excretar, principalmente a través del riñón. Sin embargo, debido a que el sulfato inorgánico requerido para la síntesis del PAPS parece provenir de la cisteína, este aminoácido es un factor limitante de dicho proceso de conjugación; así, tenemos que la sulfatación de fenoles o aril-alcoholes tiene una baja capacidad y por consiguiente la mayor alternativa para este tipo de compuestos es la glucuronidación.

Para llevar a cabo la conjugación con sulfato se requiere de la participación de una sulfotransferasa, de la cual hay una amplia variedad para diferentes substratos y estas se encuentran en la fracción soluble de las células de varios tejidos, particularmente del hígado, mucosa intestinal y riñón. En la Figura 3.2.2 se tiene ilustrado la sulfatación de alcoholes aromáticos y alifáticos (Klaassen et al, 1986; Mulder, 1990).

FIGURA 3.2.2
Formación de conjugados de sulfato para etanol y fenol

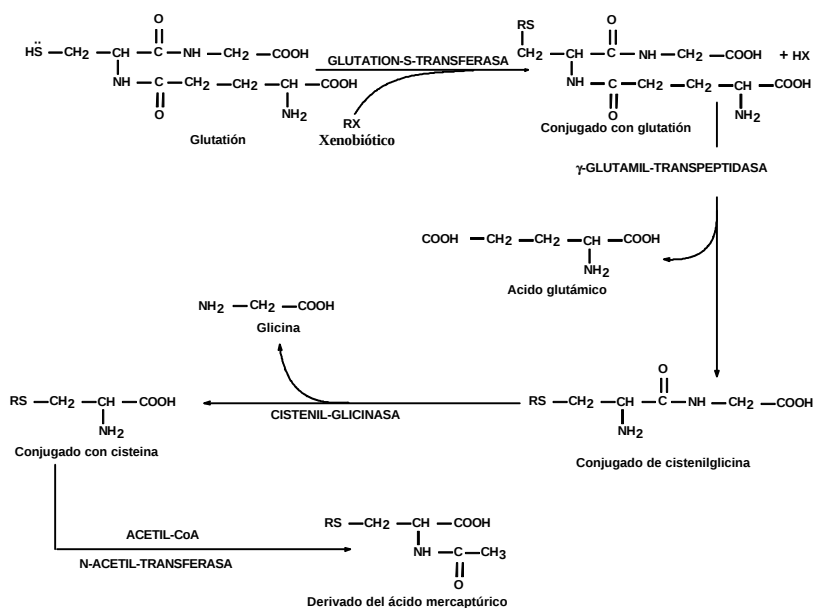


3.3. Conjugación con glutatión.

Cierto tipo de compuestos xenobióticos son excretados como conjugados de N-acetil cisteína (conjugados del ácido mercaptúrico). Estos conjugados, generalmente son el resultado de la ruptura enzimática de los conjugados con glutatión. La conjugación inicial con glutatión para los diferentes substratos (ya sean alifáticos o aromáticos), requiere de una variedad de enzimas del tipo glutatión-transferasas. Estas enzimas son localizadas en la fracción soluble de las células (Jakoby, 1980; Manahan, 1990).

En la Figura 3.3.1 se muestra esquemáticamente el proceso completo de conjugación con glutatión, en donde en primera instancia está la participación de la glutatión-transferasa para el substrato respectivo; a continuación se lleva a cabo la ruptura metabólica de los residuos glutamilo y glicínico del glutatión y por último la acetilación del conjugado con cisteína para formar el correspondiente derivado del ácido mercaptúrico. En este proceso generalmente el grupo sulfhidrilo (tiol) del glutatión actúa como un nucleófilo, atacando el centro electrofílico reactivo del componente extraño.

FIGURA 3.3.1
Conjugación con glutatión hasta la formación del derivado de ácido mercaptúrico

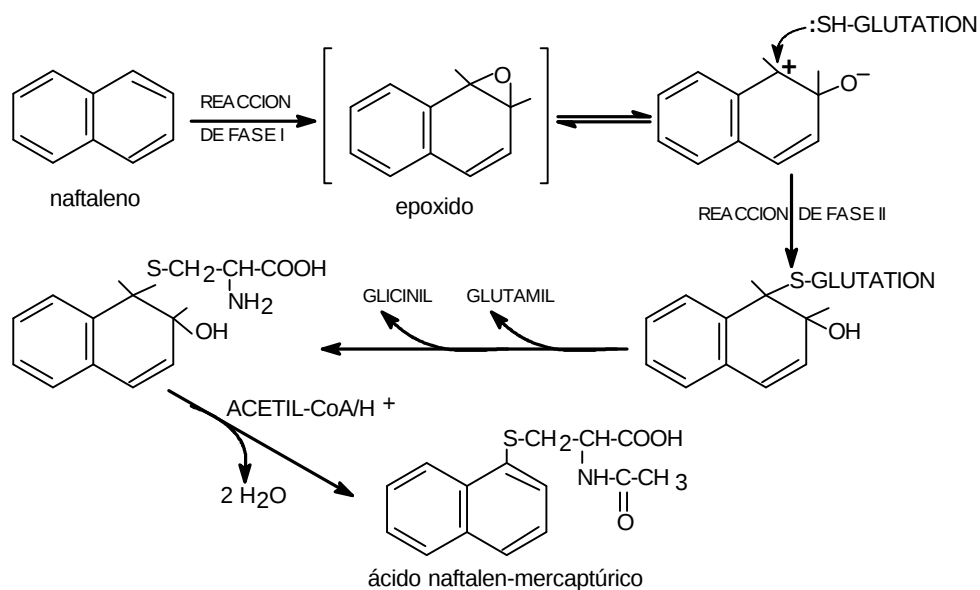


NH₂

La conjugación con glutatión, es con frecuencia un proceso muy importante en la detoxificación de diferentes compuestos. Sin embargo, debido al amplio rango de substratos que se pueden conjugar, el mecanismo de formación de conjugados puede variar un poco; así, los hidrocarburos aromáticos, los haluros de alquilo, los haluros de arilo, los aril-epóxidos, los alquil epóxidos y los nitroaromáticos, pueden todos ellos ser conjugados con glutatión y excretados como derivados del ácido mercaptúrico. No obstante que la eliminación vía conjugación con glutatión es por medio del ácido mercaptúrico, en ocasiones conjugados del propio glutatión o de cisténil-glicina pueden ser excretados por la bilis (Timbrell, 1985; Klaassen et al, 1986; Manahan, 1990).

Precisamente a través de la conjugación con glutatión se pueden eliminar los epóxidos, como es el ejemplo clásico de la conjugación del naftaleno que es un hidrocarburo aromático, y que se observa en la Figura 3.3.2. También, la conjugación con glutatión se ha observado que se presenta con los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las aflatoxinas

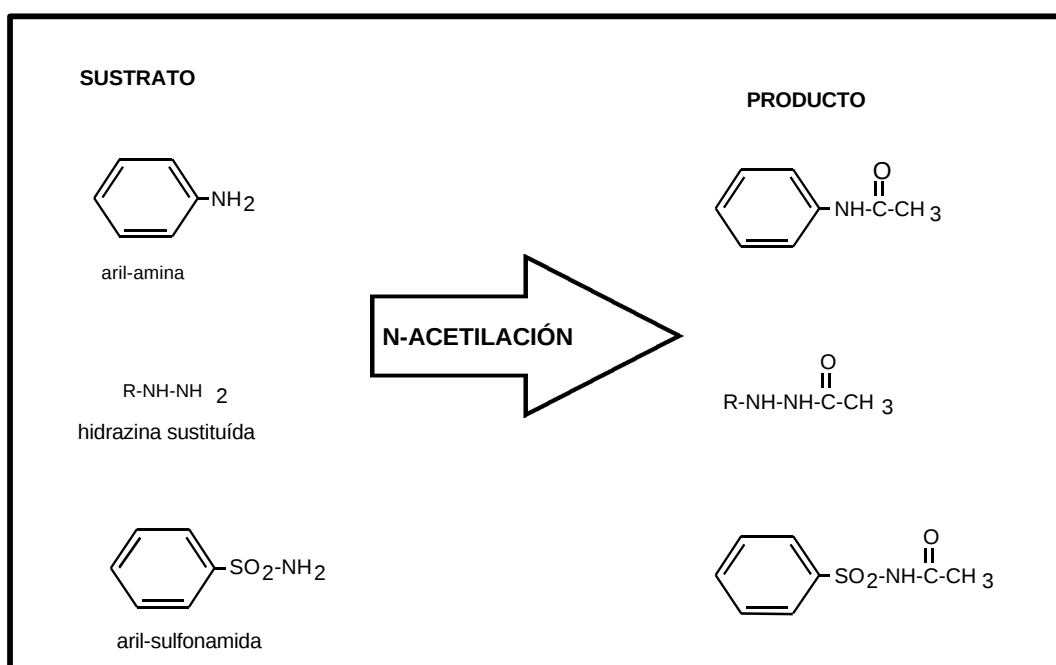
FIGURA 3.3.2
Conjugación con glutatión del naftalen 1,2-óxido (epóxido)
 (Adaptada de Timbrell, 1985)



3.4. Otros procesos de conjugación

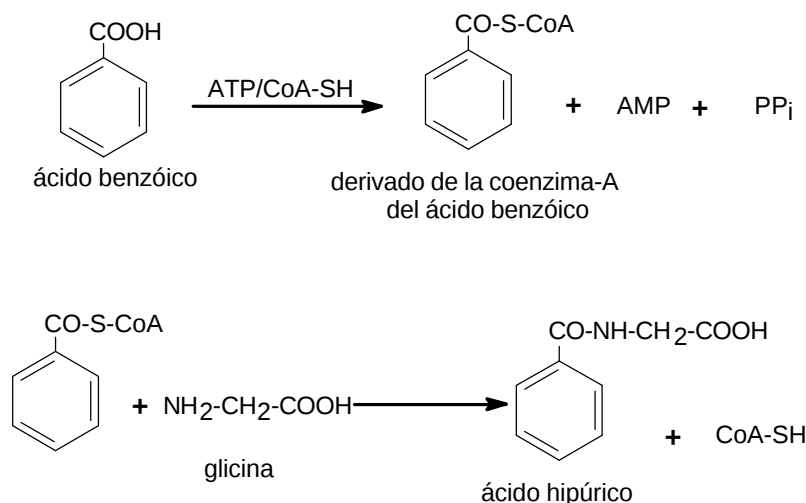
Hay otros procesos de conjugación; sin embargo, la conjugación con ácido glucurónico es la de mayor capacidad en los animales superiores. Dentro de otros procesos de conjugación cabe destacar la acetilación, ya que es un proceso importante en el metabolismo de las aminas aromáticas, sulfonamidas e hidrazinas. Las enzimas que cataliza la acetilación de aminas se designa como Acetil CoA: amina N-acetil-transferasa, teniendo como cofactor a la acetil coenzima A. La enzima responsable de esta conjugación se encuentra en el citosol de las células de diversos tejidos; un dato importante es que los perros y especies relacionadas, son deficientes en este sistema de conjugación y por lo tanto son incapaces de acetilar a un amplio número de sustratos. En la figura 3.4.1 se ilustra el tipo de aminas que pueden sufrir la acetilación (Klaassen et al, 1986; Gorrod et al, 1988).

FIGURA 3.4.1
N-acetilación de algunos compuestos aminados
(Adaptación de Klaassen, et al, 1986)



Otra reacción importante de fase II, es la conjugación de compuestos con un grupo carboxilo; en este caso, hay una amplia variedad de aminoácidos para llevar a cabo la conjugación, y consecuentemente son excretados como péptidos. El aminoácido más comúnmente utilizado es la glicina, pero también se observan conjugados con ornitina, taurina y glutamina. La reacción involucra la acilación del grupo amino del aminoácido por parte del compuesto extraño; a su vez, el grupo carboxilo del compuesto xenobiótico tiene que formar un derivado con la coenzima A, como puede observarse en la Figura 3.4.2 donde se ilustra la conjugación del ácido benzoico con glicina (Klaassen et al, 1986).

FIGURA 3.4.2
Conjugación del ácido benzóico con glicina

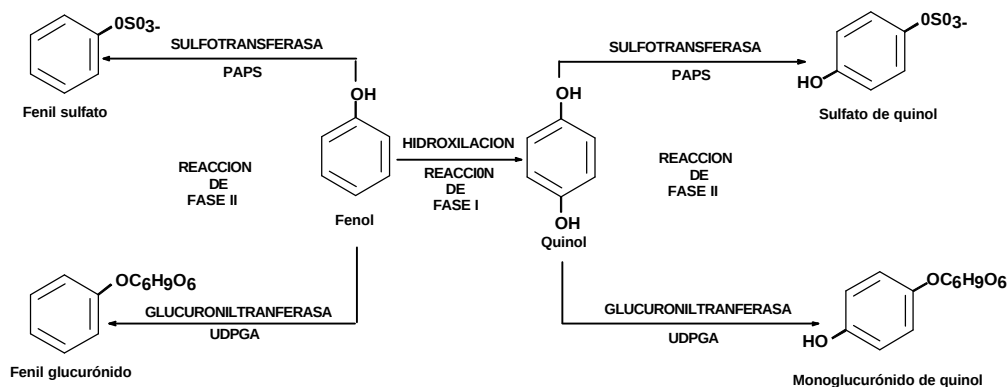


4. Integración del proceso de biotransformación.

Si bien el propósito del proceso de biotransformación es la eliminación de sustancias extrañas que llegan a penetrar al organismo, por lo cual es un proceso detoxificante al evitar su acumulación, también se pueden presentar fenómenos de bioactivación, siendo, estos últimos más bien casos excepcionales.

El proceso de biotransformación es muy complejo, donde tiene gran relevancia el factor genético; así, tenemos que sobre un mismo agente xenobiótico hay diferencia tanto cualitativa como cuantitativa de los metabolitos formados por diferentes especies. Por lo tanto, la Toxicología Comparativa, nos indica las similitudes y diferencias de la respuesta hacia un agente xenobiótico, por las diferentes especies animales y el hombre. Como ejemplo de lo anterior, tenemos el proceso de biotransformación del fenol que se muestra en la Figura 4.1, complementándose éste, con los datos del Cuadro 4.1; donde se observa la gran diferencia tanto cualitativa como cuantitativa de los metabolitos formados (Nerbert and Felton, 1976; Hodgson and Guthrie, 1980).

FIGURA 4.1
Variación iterespecie en la conversión metabólica del fenol
(Adaptada de Hodgson and Guthrie, 1980)



CUADRO 4.1.
Variación interespecie en la conversión metabólica del fenol *in vivo*.

ESPECIE	PORCENTAJE DE EXCRECIÓN EN 24 HORAS			
	GLUCURÓNIDO		SULFATO	
	FENOL	QUINOL	FENOL	QUINOL
Humano	23	7	71	0
Mono Rhesus	35	0	65	0
Mono Squirrel	70	19	10	0
Mono de cola de rata	65	21	14	0
Cerdo	100	0	0	0
Cobayo	78	5	17	0
Rata	25	7	68	0
Hurón	41	0	32	28
Conejo	46	0	45	9
Gato	0	0	87	13

Del proceso de biotransformación del fenol ilustrado con anterioridad en las diferentes especies, se puede deducir que es de suma importancia poder conocer las similitudes y diferencias en el metabolismo hacia los diferentes agentes xenobióticos. Precisamente, esta información sustenta a la Toxicología Comparativa, de tal manera se puede seleccionar el modelo biológico más adecuado para su extrapolación al humano (Williams, 1974; Hodgson and Guthrie, 1980).

El comportamiento anterior es probablemente debido a un proceso evolutivo de los organismos, ya que se puede considerar que la distribución y funcionalidad de la Citocromo P-450, tanto en plantas como en animales es de remota aparición, y actualmente se conoce que hay una gran variedad de isoenzimas agrupadas por familias, siendo las CYP 1, 2 y 3 que se involucran más en el metabolismo de xenobióticos, en particular la CYP2 que es la que presenta mayor variabilidad inter e intraespecie (Klaasen et al, 1986; Nebert and González, 1987).

Finalmente, en los Cuadros 4.2 y 4.3 se tienen algunas consideraciones generales del proceso de biotransformación en el humano en condiciones normales de salud, donde cabe mencionar que es de suma importancia el aspecto alimenticio (Netter, 1994). De los cuadros mencionados, se puede deducir que la mayoría de los xenobióticos son eliminados como glucurónidos y el riñón es la vía de eliminación mayoritaria (Klaasen et al, 1986).

CUADRO 4.2.
Capacidad relativa de las reacciones de conjugación
(Adaptado de Klaassen et al, 1986).

REACCIÓN DE CONJUGACIÓN	CAPACIDAD
Glucuronidación	Alta
Con aminoácidos	Media
Sulfonación	Baja
Con glutatión	Baja
Acetilación	Variable

CUADRO 4.3.
Rutas preferidas de excreción de conjugados de xenobióticos
(Adaptado de Klaassen et al, 1986).

METABOLITOS FORMADOS	VÍA DE ELIMINACIÓN
Glucurónidos (< 250 PM)	Riñón
Glucurónidos (> 350 PM)	Bilis
Sulfatos	Riñón
Conjugados con aminoácidos	Riñón
Conjugados con glutatión	Bilis
Derivados del ácido mercaptúrico	Riñón

III. AGENTES TÓXICOS NATURALMENTE PRESENTES EN LOS ALIMENTOS. INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGÍA DE ALIMENTOS

Hay diversas definiciones relacionadas a la toxicología de alimentos, no obstante que su objetivo sea bien definido, el cual consiste en evaluar la inocuidad, seguridad y calidad de los alimentos al ser humano. Lo anterior se presenta, ya que en esta área inciden muchas disciplinas, por las cuales se llegan al mismo objetivo, pero por diferente camino. Si bien, etimológicamente Toxicología de Alimentos indica la ciencia que estudia los venenos presentes en los alimentos. Una definición más explícita y a la vez breve, es la siguiente: Área del conocimiento científico que evalúa la presencia de factores tóxicos y antinutricionales presentes en los alimentos, ya sea en forma natural o procesados, con la finalidad de que estos sean inocuos o de bajo riesgo al hombre, de acuerdo a la ingesta dietética.

Definitivamente, los alimentos fueron esenciales en la supervivencia de los organismos vivos junto con el agua y el oxígeno, aprendiendo nuestros antepasados a preparar sus alimentos desde tiempos prehistóricos. La anterior actividad fue probablemente difícil, ya que hubo pérdidas de vida humana en seleccionar aquellos alimentos inocuos. En realidad el conocimiento sistemático de sustancias dañinas en los alimentos, se inició aproximadamente hace 200 años y apenas hace algunas décadas, se ha establecido la toxicología de los alimentos como disciplina de enseñanza universitaria (Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

La toxicología de los alimentos requiere de conocimiento de disciplinas científicas muy variadas; desde química estructural, biología molecular, biofísica, agronomía, estadística, entre otras y pasando obligatoriamente por disciplinas propias de los alimentos como nutrición, química y análisis de los alimentos.

1. Evolución en la disponibilidad de los alimentos

Se considera generalmente que nuestros antepasados en un principio dependieron para subsistir de solamente frutas, semillas, y nueces silvestres; así como de raíces, insectos, miel y animales pequeños capturados con sus propias manos. A su vez, fueron capaces de ir seleccionando y desechando especies vegetales por el método empírico de “ensayo y error”, el cual fue definitivamente muy drástico y desde el punto de vista toxicológico solo puede evidenciar el efecto agudo o a corto plazo; no obstante, con esa metodología se pudieron establecer la mayoría de los alimentos actuales (Leopold and Ardrey, 1972; Liener, 1980).

Aproximadamente hace 2,000,000 años el hombre fue capaz de elaborar artefactos para la caza de animales de mayor envergadura; sin embargo, tanto la carne de animales terrestres como de peces, la consumían en forma cruda; ya que las evidencias arqueológicas indican que el fuego fue conocido alrededor de hace 56,000 años, el cual en un principio se utilizó para dar calor y ahuyentar a los animales salvajes agresivos. Se menciona que no fue sino hasta hace aproximadamente 20,000 años que el hombre utilizó el fuego para el cocimiento de algunos alimentos. Se considera que después del conocimiento del fuego, se amplió significativamente la disponibilidad de alimentos en especial los de origen vegetal. Lo anterior se refiere a la teoría de que las plantas, a diferencia de los animales, no pueden huir de sus depredadores. Por lo que su evolución se asocia a la biosíntesis de metabolitos secundarios, que no le son vitales, pero que tienen un carácter tóxico hacia organismos extraños, como son sus depredadores (Leopold and Ardrey, 1972; Harlan, 1976; Liener, 1980). Se sugiere que un gran avance evolutivo en el hombre, fue el uso del fuego para cocinar sus alimentos, siendo lo anterior más significativo para los alimentos vegetales; ya que el cocimiento de éstos puede producir la destrucción o disminución de ciertos tóxicos naturales, además de hacerlos en ocasiones más atractivos al paladar.

No fue sino hasta hace 10,000 años aproximadamente, cuando el hombre empezó a desarrollar una incipiente artesanía agrícola, en principio solo observando la capacidad de germinación de varias semillas en la época de primavera. En los albores de la agricultura, se centró la atención sobre las especies que resultaron más productivas y viables en términos de trabajo físico. Al emerger diferentes pueblos y posteriormente las grandes culturas que generaron ciudades cosmopolitas, se fueron seleccionando aquellos cultivos que resultaban más remunerables en términos de tiempo y capital invertido (Cuadro 1.1, Harlan, 1976).

CUADRO 1.1
Primeras domesticaciones de plantas para uso alimenticio
(Datos tomados de Harlan, 1976)

PLANTA	RESTOS ARQUEOLOGICOS (fecha aproximada)	REGION GEOGRAFICA
Trigo (macha)	7,500 a. C.	Cercano oriente
Trigo (emmer)	7,500 a. C.	Cercano oriente
Chícharo	7,000 a. C.	Cercano oriente
Lenteja	7,000 a. C.	Cercano oriente
Frijol de Lima	6,000 a. C.	América del sur
Maíz	5,000 a. C.	Mesoamérica
Calabaza	5,000 a. C.	Mesoamérica
Frijol común	4,000 a. C.	Mesoamérica
Mijo común	3,500 a. C.	Lejano oriente
Col	3,500 a. C.	Lejano oriente

En los cuadros 1.1 y 1.2, se muestran las primeras especies vegetales y animales de que se tienen registros arqueológicos de su uso como alimentos para el género humano; no obstante, hay que tomar la serie cronológica que se presenta con ciertas reservas, ya que los nuevos hallazgos arqueológicos pueden modificar dicha secuencia.

CUADRO 1.2
Primeras domesticaciones de animales para
uso alimenticio (datos tomados de Harlan, 1976)

ANIMAL	RESTOS ARQUEOLOGICOS	REGION GEOGRAFICA
Perro	12,000 a. C.	Medio oriente
Perro	11,000 a. C.	America del norte
Oveja	9,000 a. C.	Cercano oriente
Cabra	7,500 a. C.	Cercano oriente
Cerdo	7,000 a. C.	Cercano oriente
Vaca	6,500 a. C.	Europa oriental
Cebú	3,000 a. C.	Cercano oriente
Asno	3,000 a. C.	Africa del norte
Búfalo	2,500 a. C.	Sudeste asiático
Dromedario	2,000 a. C.	Medio oriente

En los últimos siglos la tendencia de selección de plantas para el suministro de víveres se ha acelerado y por consiguiente la variedad de alimentos ha disminuido, a tal nivel, que en la actualidad el género humano depende de aproximadamente 20 especies vegetales que proporcionan el 90% de los suministros alimenticios. Con la domesticación de las plantas y animales seleccionadas, se ha llegado al extremo que estas especies no pueden sobrevivir sin el cuidado del hombre, pero a su vez él las necesita para poder subsistir; o sea, que el hombre y las especies domesticadas han quedado íntimamente relacionadas en lo que algunos investigadores denominan como “evolución adaptativa conjunta” (Harlan, 1976; Ferrando, 1980; Bermejo y León, 1992).

La anterior situación ha propiciado que en las diferentes fases de la producción de los alimentos se tenga que recurrir a los agentes físicos y químicos que ayudan a poder controlar los organismos uni y pluricelulares que atacan a estas especies seleccionadas y que son los plaguicidas. Los plaguicidas son biocidas por naturaleza, y por consiguiente su uso es delicado, ya que su grado de toxicidad tanto aguda como crónica es significativa. No obstante, hasta el momento se tiene que hacer uso de este tipo de compuestos químicos, para abatir las pérdidas que se presentan por acción de plagas en las diferentes fases de la cadena de producción de alimentos (Derache, 1990; Hayes and Laws, 1991).

Los alimentos que el hombre ha consumido a través de la historia y que algunos autores denominan como “Alimentos Tradicionales o Convencionales”, se les ha conferido el valor de seguros o relativamente inocuos; en realidad un alimento es un complejo agregado químico, formado en la mayoría de los casos por compuestos tan sencillos como el agua y algunas sales inorgánicas; además de polímeros de alto peso molecular, como son los almidones y proteínas, pasando por moléculas intermedias como oligosacáridos, grasas y vitaminas, entre otros. Como ejemplo de lo anterior, baste mencionar que la papa, que es un alimento convencional de amplio consumo en el mundo, hasta el momento se le han identificado más de 150 compuestos químicos, entre los que están: solanina, chaconina, ácido oxálico, arsénico, taninos, nitratos, etc., sin reconocida acción nutritiva, pero sí con una franca acción farmacológica (Coon, 1974; Committee and Food Protection, 1976).

Precisamente, debido a la complejidad de un alimento y a la dieta humana, se puede presentar tanto el fenómeno de antagonismo o sinergismo en el proceso de toxicidad de ciertos agentes tóxicos o antinutricionales cuando estos están presentes en la dieta humana. Por que se presentan los casos más representativos de disminución o aumento de la toxicidad con relación al consumo de alimentos:

a). Concentración pequeña del tóxico; así, varias sustancias potencialmente dañinas por su alto grado de toxicidad se pueden encontrar presentes en los alimentos en concentraciones sumamente bajas, por lo que a un consumo racional, es poco probable que presente un problema de intoxicación. Lo anterior es válido para aquellas moléculas que sufren el proceso de biotransformación, ya que en un determinado tiempo, el agente xenobiótico será eliminado del organismo, y por consiguiente no hay una acción aditiva. Los humanos son capaces de tolerar con relativa facilidad la ingesta de pequeñas cantidades de una gran diversidad de agentes xenobióticos.

b). Otro factor que puede incidir en la disminución de la toxicidad de un agente tóxico es que se presente un efecto antagónico entre los diferentes componentes de los alimentos. Como ejemplo de lo anterior, el efecto del cadmio es reducido por la ingesta de zinc; o el caso de la disminución de la toxicidad del plomo, por consumo de calcio; y por último el efecto del yodo en la disminución del problema biogénico de aquellas plantas que contienen glucosinolatos que son biociogénicos naturales.

c). El caso contrario es que se presenta un efecto sinergista del agente tóxico al interaccionar con otros componentes del alimento. Como ejemplo, una alimentación deficiente en proteínas y con una ingesta de productos con inhibidores de tripsina, como podrían ser productos de soya mal procesados; ejemplo más drástico, es el caso de alimentos con glucósidos cianogénicos y la simultánea ingesta de un material que posea actividad de β -glucosidasa.

d). Otro factor que puede exaltar el efecto tóxico de sustancias presentes en un alimento. El consumo exagerado puede rebasar la cantidad de tóxico o agente antinutricional, que en condiciones normales no produciría ningún tipo de efecto dañino. Un ejemplo clásico, es el consumo exagerado de ciertas especies de hortalizas del género **Brassica**, ya que se ha observado que su alta ingesta eleva sustancialmente la incidencia de hipertrofia de la glándula tiroidea (bocio); o el caso del consumo fuera de lo normal de semillas del género **Lathyrus**, que tienen presentes aminoácidos latirogénicos de carácter neurotóxico; por lo que al consumirse en altas concentraciones y por un tiempo relativamente prolongado, pueden causar problemas bastante severos sobre el sistema nervioso central, conocido como Neurolatirismo, que incluso pueden poner en riesgo la vida de quien los consume.

e). Una condición que puede incrementar el efecto tóxico de un determinado agente xenobiótico, es el caso de los individuos hipersensibles. Sobre lo anterior, se sabe que hay componentes naturales en ciertos alimentos, en especial de origen proteico, que no obstante que se ingieran en cantidades normales, pueden producir un efecto dañino en individuos sensibles quienes tienen incrementada su respuesta inmunológica. A su vez, hay otras situaciones

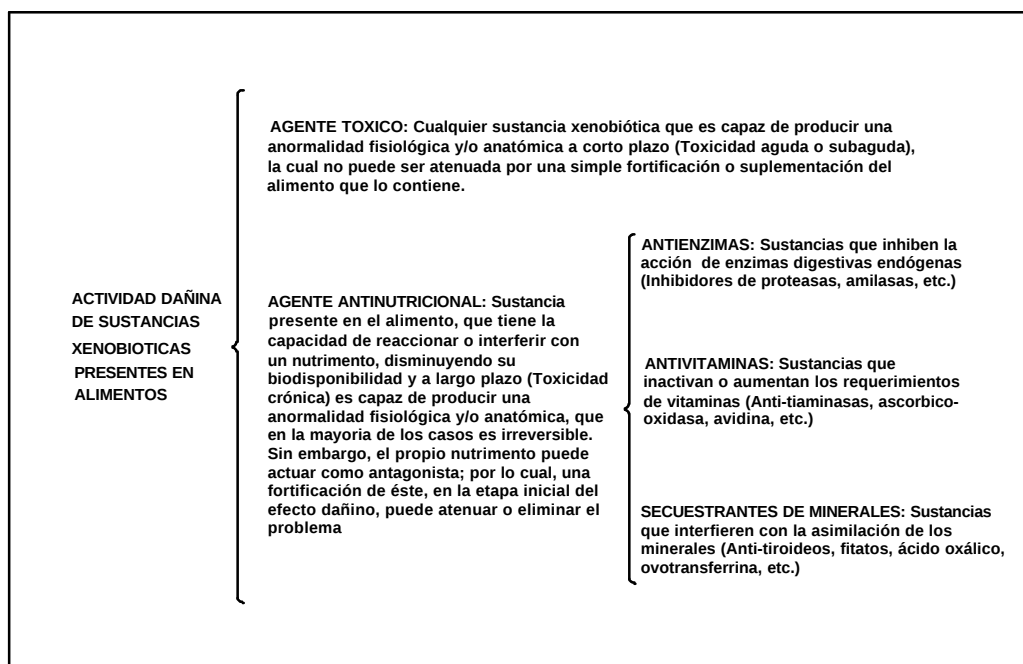
patológicas similares, como es el caso de errores congénitos del metabolismo, que incluso se llega a confundir con una alergia alimentaria verdadera, como son los casos de la ingesta de leche en individuos que presentan intolerancia a la lactosa o el caso de aquellas personas, con deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (GGPD), que presentan un problema hemolítico por la ingestión de habas (*Vicia faba*) y que se conoce como favismo (Watson, 1987; Taylor and Scalán, 1989)

Se podría enumerar otras situaciones, tanto de aumento o disminución del efecto tóxico; sin embargo, la interacción entre los diferentes componentes de un alimento o incluso una dieta es sumamente compleja y muy difícil de predecir el efecto resultante. No obstante, el reto de la toxicología de los alimentos, es poder definir con el menor riesgo de error, la dosis del agente xenobiótico que puede ingerir el humano sin que se presenten problemas de intoxicación aguda o crónica. Para establecer el riesgo potencial de un determinado tóxico, son indispensables estudios toxicológicos; en especial, los de toxicidad crónica para descartar o evidenciar mutágenos, teratógenos y carcinógenos.

2. Introducción a la Toxicología de los Alimentos

Es conveniente diferenciar las sustancias xenobóticas que causan daño cuando son ingeridas a través de los alimentos (aquellas que producen un daño directo sobre un órgano o tejido), de las que interfieren con la biodisponibilidad de algún nutrimento, ya que muchos autores las engloban en un sólo término, conocido como “factor tóxico”. Sin embargo, se puede distinguir dos tipos de sustancias dañinas que pueden ser ingeridas a través de los alimentos, que son: agente tóxico y agente antinutricional como se observa del cuadro 2.1, en donde se da su respectiva definición (Liener, 1980; Lucas, 1995).

CUADRO 2.1
Sustancias dañinas presentes en los alimentos



De acuerdo a la anterior distinción entre agente tóxico y antinutricional, algunos autores no marcan esa diferencia, ya que asumen que ambos causan un daño fisiológico o anatómico; sin embargo, hay una distinción en cuanto al tiempo de presentarse el daño; además, un factor muy importante, es el hecho de que un agente antinutricional puede ser corregido en un principio, por una suplementación o fortificación del alimento implicado en este efecto. A través del texto, se manejará el término tóxico indistintamente, sólo cuando sea necesario se hará la distinción entre agente tóxico y factor antinutricional.

Como introducción a la toxicología relacionada con los alimentos ha alcanzado un estado preponderante en los últimos años, tanto en el área científica como en la práctica; como puede apreciarse por la cantidad considerable de relatos médicos publicados en diferentes revistas y textos especializados, donde se mencionan desde malestares leves, hasta casos fatales como el del botulismo o intoxicaciones por marea roja o contaminaciones. Respecto al origen o presencia de los tóxicos en alimentos, se pueden considerar cuatro fuentes principales: naturales, intencionales (como serían los aditivos), accidentales (como serían los contaminantes) y generados por proceso (Cuadro 2.2), sin que esta clasificación asigne estrictamente un tóxico a una categoría; ya que estos, pueden pertenecer a más de una o bien asociarse al área farmacológica, como sería el caso de la teobromina. La clasificación de tóxicos se complica, ya que variaciones menores en su estructura los puede hacer o no peligrosos. Si por otro lado, a un tóxico se le asocia a un grupo de alimento, tampoco puede ser absoluta esta consideración para su clasificación, ya que por ejemplo los glucósidos cianogénicos pueden encontrarse en leguminosas, tubérculos, cereales, etc. Por otro lado, el origen de los compuestos puede contribuir al caos de su clasificación, como sucede en el caso de las aflatoxinas, que son de un origen natural, pero contaminantes en varios alimentos (Sapieka, 1969; Stahr, Ross y Obioha, 1981; Valle-Vega, 1982; Valle-Vega, 1985) (Sapieka, 1969; Stahr, Ross y Obioha, 1981; Valle-Vega, 1982; Valle-Vega, 1985).

Los tóxicos naturales, pueden ocasionalmente causar problemas, debido a que inesperadamente se encuentran en alimentos a concentraciones mayores a los niveles considerados como normales. Otro factor de riesgo en tóxicos naturales, es el de confundir especies inocuas, con tóxicas; como sucede frecuentemente con algunos hongos comestibles como el *Agaricus*, con el tóxico *Amanita phalloides*, incluso estas confusiones son responsables de la muerte de las personas que se dedican a su recolección. Al analizar los diferentes tipos de dieta, se podría considerar el consumo elevado de azúcar, alimento aparentemente inocuo, pero con la potencialidad de favorecer caries dentales.

Los compuestos añadidos en forma intencional son ajenos al alimento, agregados en cantidades conocidas para lograr un fin particular, como son los aditivos. Estos compuestos no son absolutamente inocuos, sino que incluso son considerados como tóxicos por diferentes investigadores, lo que ha generado una gran controversia, ya que pruebas toxicológicas han demostrado ser inocuas para la mayoría de los consumidores a los niveles de uso sugerido (Crampton, 1977; Fernícola y Jauge, 1985); sin embargo, queda la duda cuando se presentan malestares en personas hipersensibles. En contraparte, si no se usaran aditivos sería muy difícil el poder disponer de una gran variedad y cantidad de alimentos en las áreas urbanas, donde el mayor porcentaje de la población se ha concentrado en los últimos años y que demanda consumir alimentos para su subsistencia. Además, muchos de estos productos representan una mejora en proceso o bien una protección a las características de los alimentos, como son los antioxidantes.

Los tóxicos accidentales, representan por lo general el mayor riesgo para la salud, ya que a diferencia de los naturales o intencionales, no se conoce la cantidad, ni la fecha en que se ingirieron, mucho menos su frecuencia de ingesta o el tipo de alimento asociado al tóxico; tampoco se puede determinar de inmediato cómo llegó al alimento. Es decir, que en términos de una emergencia, se tiene un mayor riesgo a la salud por desconocimiento del compuesto asociado a los malestares que se presenten. Otro caso es cuando se presentan malestares asociados a un tóxico poco conocido, sin posibilidades de diagnóstico adecuada, por ejemplo la Ipomeamarona asociada a los "camotes" o batatas (*Ipomea batata*). Otras veces resulta difícil el diagnóstico entre causa y efecto por la falta de medios analíticos (Boyd y Wilson, 1971), así como de sistemas para

determinar la identidad y concentración de estos compuestos, o bien al presentarse casos clínicos, los síntomas son confundidos generalmente con una intoxicación producida por microorganismos, reconociendo también que las bacterias y virus son un riesgo real y común en varias partes del mundo (Keferstein, 1983), probablemente por esto sean confundidos muchos de los diagnósticos de intoxicaciones con los de infecciones.

Los tóxicos generados por procesos, son el resultado de su transformación a través de diferentes estados de elaboración; desde su cocimiento, estabilización, formulación, mezclado, esterilización, transporte, etc. Estos tóxicos muchas veces pueden originarse por procesos tan simples como es el asado de carnes, durante el cual se generan diferentes hidrocarburos aromáticos policíclicos, muchos de ellos con propiedades cancerígenas (Criterios de Salud Ambiental, 1980; Shibamoto, 1980).

Este documento estará orientada a discutir los tóxicos naturales, intencionales y accidentales, se mencionará algunos de los metabolitos de los microorganismos (como las proteínas y péptidos) desde el punto de vista toxicológico. Finalmente se dará un bosquejo de los tóxicos que son generados por procesos de alimentos (Cuadro 2.2). Se pretende resaltar los temas de mayor importancia de los tóxicos presentes en los alimentos, así como el de revisar diferentes conceptos tanto básicos como específicos, asociados con problemas cotidianos. También se trata de fomentar la discusión, crítica y aplicación de los temas tratados. Por lo tanto, se espera que el lector reflexione sobre la manera en que algunas intoxicaciones podrían evitarse o de que proponga un medio por el cual se podría eliminar o disminuir hasta niveles aceptables a los agentes tóxicos. Finalmente se discute brevemente el papel que juegan algunos tóxicos que se generan durante un proceso. Respecto a estos compuestos, se puede predecir su origen y a veces sus mecanismos de formación así como la concentración, frecuencia y tipo de alimento asociado. Debido a que se conocen las concentraciones en las cuales se forman, es posible entonces controlar su presencia para que ésta sea mínima, o bien proponer límites de ingesta diaria admisible.

Cuadro 2.2
Tóxicos en alimentos y bebidas

NATURALES											
LEGUMINOSAS		CEREALES		BEBIDAS ESTIMULANTES		PROTEÍNAS, PÉPTIDOS, AMINOÁCIDOS		ANTIVITAMINAS		VARIOS	
Glucósidos cianogenados		Micotoxinas: <i>Aspergillus</i>		Café		Toxina butulínica		Avidina		Algodón (gospol) Papa (solanina chaconina) Camote (Ipomeamarona) Crucíferas, mostaza (bocio) Pescados y mariscos (Tetradotoxina, saxitoxina) Quesos (aminas biógenas) Sorgo (taninos) Huevo (colesterol) Sasafrás (safrol) Sacarosa (caries) Champiñones (mutágenos) Cicadas (cicacina)	
Promotores de flatulencia		<i>Penicillum</i>		Cafeína		Toxina estafilococo		Antivitamina K (Dicumarol)			
Inhibidores enzimáticos		<i>Fusarium</i>		Té		Toxina Cl. perfringes		Lipoxidasa			
		<i>Claviceps</i>		Teofilina		Falotoxina		Antivitamina D (citril)			
Aglutininas		Ácido fítico		Chocolate		Amatoxina		Tocoferol oxidasa			
				Teobromina		Islanditoxina					
Saponinas		Inhibidores de amilasas		Vinos y licores		Latirismo		Antiniacina			
Favismo				Alcohol		Selenoaminoácidos		Antipiridoxina			
				Cerveza		Mimosina		(1amino D prolina)			
				Alcohol		Hipoglicina					
						Canavanina					
INTENCIONALES (ADITIVOS)											
Conservadores		Saborizantes		Nitratos		Minerales		Disolventes		Enturbiantes	
Colorantes		Aromatizantes		Nitritos		Acidulantes		Antiespumantes		Diluyentes	
Potenciadores		Edulcorantes		Emulsificantes		Secuestrantes		Enzimas		Humectantes	
Antioxidantes		Estabilizantes		Clarificantes		Gomas		Vitaminas		etc.	
ACCIDENTALES											
PLAGUICIDAS				METALES		MICROORGANISMOS				VARIOS	
Organoclorados		Organofosforados		Plomo		Cadmio		Salmonella		Radiaciones	
Carbamatos		Ciclodienos		Mercurio		Arsénico		Coliformes		Triquinosis	
Nicotinoides		Rotenoides		Selenio		Cromo		Virus		Antibióticos	
Piretrinas		etc.		Aluminio		etc.		Clostridium		Ftalatos	
TÓXICOS GENERADOS DURANTE EL PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS											
Reacciones de Maillard				Racemización de a.a.		Nitrosaminas		Quinolinas		Bromhidrinas	
Hidrocarburos policíclicos aromáticos				Aminas biógenas		Isopéptidos		Clorhidrinas		Degradación de aminoácidos	

Se considera que un alimento en condiciones normales es aquél que al ser ingerido repercute en un beneficio; en cambio, un agente tóxico causará un efecto adverso al organismo. Estas consideraciones no pueden ser absolutas, ya que varias plantas o animales consumidos tradicionalmente, pueden en un momento determinado causar daño por la presencia de un compuesto que normalmente se encontraría en concentraciones bajas. La presencia de estos compuestos muchas veces es una forma de defensa contra los depredadores; o bien, los compuestos presentes en estas plantas sirvieron como base para muchos de los ritos mágico-religiosos de diferentes culturas, principalmente por los efectos alucinógenos que provocan. (Aguilar y Zolla, 1982; Schultes y Hofmann, 1982).

Sería muy difícil considerar que un tóxico se asocie en forma exclusiva a una especie de planta o animal usados como alimento, ya que muchas veces se tiene el mismo tipo de agente en varias especies (Sapieka, 1969; Stahr, Ross y Obioha, 1981; Valle-Vega, 1982; Valle-Vega, 1985), como sería el caso de la cafeína que se encuentra en guaraná, café, té y cacao. Aunque también se puede pensar en casos especiales, como sería la respuesta inmunológica a una sustancia en particular (alergias). Aún sustancias tan simples, como el azúcar pueden ocasionar problemas, ya que son consideradas como promotores de caries (Bylinsky, 1982). También se pueden presentar casos de mieles contaminadas con andromedotoxina proveniente de azaleas, los síntomas que se presentan son: cosquilleo, entumecimiento, pérdida de la conciencia y cianosis; síntomas que son parecidos a una intoxicación por cianuro. (White, 1983).

Cuando un problema de cáncer se presenta asociado a los alimentos, generalmente se asegura que estos han sido procesados o bien que contienen cantidades excesivas de aditivos. Aunque esto puede ser cierto, existen sustancias naturales que pueden ser mutagénicas o carcinogénicas: por ejemplo, el safrol, que se encuentra en la raíz del sasafrás es un carcinógeno, al igual que las hidrazinas presentes en hongos comestibles. Por otro lado, el hongo comúnmente consumido *Agaricus bisporus* contiene agaritina, β -N-(γ -L-glutamyl)-4-hidroximetilfenilhidrazina, compuesto que recientemente se presupone como un potente mutágeno. La agaritina se disminuye durante la congelación del hongo hasta en un 68% o durante el enlatado hasta un 87% (Sastri, et al 1985; Speroni, et al 1985). Los apios, higos, perejil, chirivías, contienen furocumarinas que al ser activadas por la luz, forman carcinógenos potentes. Otro de los compuestos de interés, son las quinonas que están ampliamente distribuidas en la naturaleza (riubarbo) pudiendo actuar como electrofilos o aceptando electrones para formar semiquinonas, que a su vez reaccionan directamente con ADN, o bien favorecen la formación de superóxidos repercutiendo en la lipoperoxidación de grasas con la consecuente generación de mutágenos (Ames, 1983; Wogan, 1979).

3. Leguminosas

Las semillas de leguminosas junto con los granos de cereales, fueron de los primeros alimentos seleccionados por el hombre (Cuadro 1.1); esta selección fue probablemente muy difícil para el caso de las leguminosas; por dos razones, que son: es una familia botánica amplia, con aproximadamente 600 géneros y alrededor de 13,000 especies; y aunque parezca irónico, esta familia tiene gran estima por su importancia en la dieta humana y animal, contiene una amplia variedad de factores tóxicos, por lo que se pueden considerar como plantas de cierto riesgo en su consumo (García-Mateos et al, 1996; Lucas et al, 1988; Skerman et al, 1991; Savelkoul et al, 1992). Como muestra de lo anterior, el Cuadro 3.1 que muestra el contenido aproximado de algunos de los agentes tóxicos o antinutricionales que pueden estar presentes, en ciertas leguminosas convencionales.

CUADRO 3.1
Contenido aproximado de factores tóxicos en algunas leguminosa de importancia alimenticia (Adaptado de Huisman et al, 1988)

FACTOR TOXICO	HABA (<i>Vicia faba</i>)	CHICHARO (<i>Pisum sativum</i>)	FRIJOL (<i>Phaseolus sp</i>)	LUPINO (<i>Lipinus sp.</i>)	SOYA (<i>Glycine max</i>)
Taninos	Alto	Bajo	Bajo-Medio	Bajo	Bajo
Inhibidores de tripsina	Bajo-Medio	Bajo-Medio	Bajo	Bajo	Alto
Lectinas	Bajo	Medio	Alto	Bajo	Alto
Fitatos	Bajo	Bajo	(?)	(?)	(?)
Glucósidos tóxicos	Alto	Ausente	Ausente	Ausente	(*)
Alcaloides	Ausente	Ausente	Ausente	Alto	Ausente
Oligosacaridos no-digeribles	Medio	Bajo	Medio	Medio	Bajo

(?)- no hay datos concluyentes

(*)- La soya contiene saponinas, pero en estos glucósidos no esta bien definido su efecto dañino.

Un factor directamente relacionado con los alimentos y la alimentación, lo constituye la tasa de crecimiento de la población, mostrándose que en el ámbito mundial los recursos alimenticios son escasos, no obstante, del notorio aumento en la disponibilidad de ellos; ya que tal incremento no ha ido aparejado a la tasa de crecimiento (Bermejo y León, 1992; Keyfitz, 1994). La anterior situación se magnifica en países en vías de desarrollo de América Latina, Africa y el Medio Oriente; además, esta escasez se acentúa en la población de menores recursos económicos. Varios expertos consideran que se tendría que cuadruplicar la producción de alimentos que proporcionen proteína de origen animal, lo que en países pobres es irrealizable, por lo que proponen como una solución más viable, aumentar la producción de alimentos de origen vegetal con un buen contenido de proteína. Liener y otros investigadores, consideran que una solución a corto plazo, consiste en incrementar la producción de oleaginosas y leguminosas como soya, cacahuete, colza, frijol, haba y garbanzo entre otras (Liener, 1980; Bermejo y León, 1992; Bostid, 1989).

En países en vías en desarrollo como México, debido a la gran biodiversidad de especies vegetales, el planteamiento anterior es factible como se puede observar del cuadro 3.2, que muestra algunas leguminosas silvestres y semisilvestres con un alto contenido de proteína y grasa dietética; sin embargo, es necesario conocer que agentes tóxicos o antinutricionales pueden estar presentes, para poderlas proponer en primera instancia en alimentación animal y posteriormente como posible complemento en alimentación humana (Giral et al, 1978; Sotelo et al, 1980 y 1981).

Cuadro 3.2
Concentración de macronutrientes de algunas leguminosas
no convencionales de México

PLANTA	PROTEINA	GRASA	FIBRA	CENIZAS	CHO
ALGARROBO <i>Acacia</i>	29.11	4.1	18.40	4.85	43.49
COLORIN <i>Erythrina</i>	28.22	18.79	16.24	3.8	32.27
COCUITE <i>Gliricidia</i>	41.72	22.83	6.7	4.0	24.73
CHUPABAYA <i>Mucuna</i>	24.52	3.0	1.7	3.2	67.42
FRIJOL BOTIL <i>Phaseolus</i>	23.37	1.9	6.72	4.0	63.88
GUAPINOLE <i>Hymenaea</i>	10.64	8.5	10.93	1.8	68.02
GUAJE <i>Leucaena</i>	37.84	0.9	12.92	5.5	42.71
HUIZACHE <i>Acacia</i>	25.15	3.3	18.28	3.8	49.42
PALO FIERRO <i>Pithecollobium</i>	28.58	5.39	15.97	4.0	46.00
PAROTA <i>Enterolobium</i>	21.29	1.7	16.12	3.6	57.20
TABACHIN <i>Delonix</i>	17.87	2.2	27.03	3.8	50.00
SOYA <i>Glycine</i>	36.49	20.00	4.9	5.0	33.55

Datos expresados en : g macronutriente/100 g de semilla seca
SOYA valores promedio de esta semilla para tomar como referencia

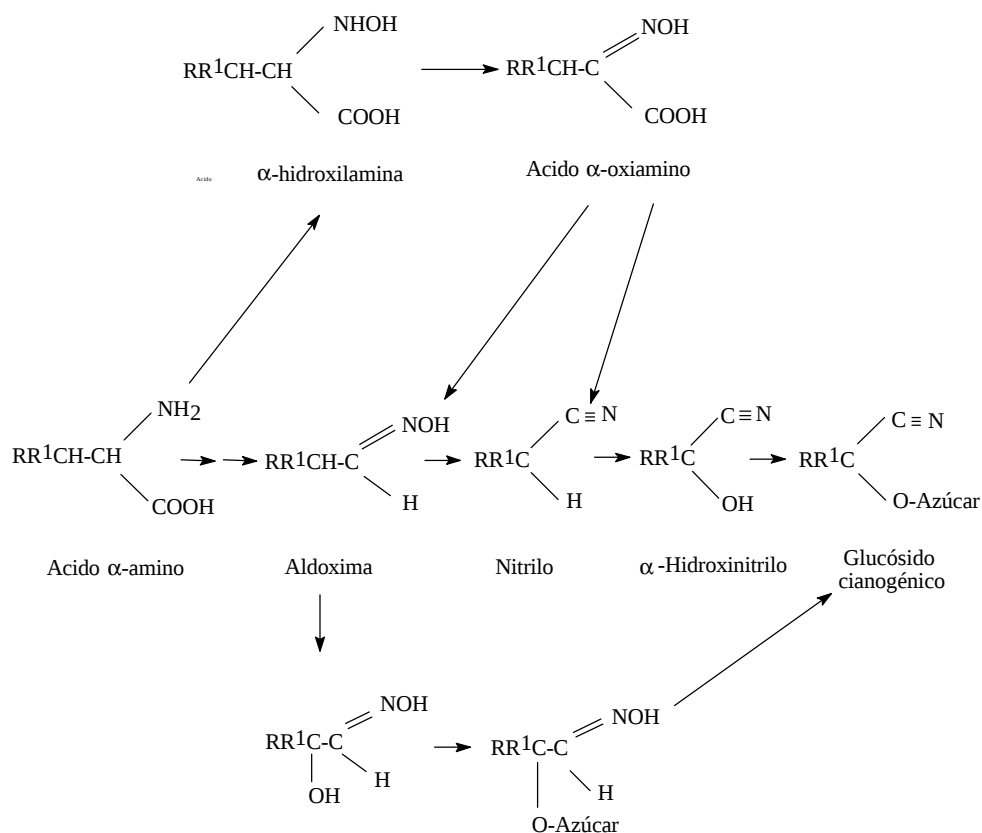
Entre los principales tóxicos asociados a estas plantas están: los glucósidos cianogenados, promotores de flatulencia, inhibidores de proteasas, fitohemoaglutininas, saponinas, en casos más particulares puede presentarse divicina e isouramilo (favismo), mimosina, canavanina, etc. (Stanislaus, et al 1981). Recordando que estos compuestos se pueden presentar en un grupo más amplio de plantas; sin embargo, se les puede discutir a continuación:

3.1. Glucósidos cianogénicos

El cianuro en cantidad de trazas, esta ampliamente distribuido en las plantas, en donde se encuentra principalmente en forma de glucósido, ya que al parecer más que metabolito secundario como en un principio se creía, son productos intermediarios en la biosíntesis de algunos aminoácidos. Sin embargo, hay algunas plantas que pueden acumular una alta concentración de este tipo de compuestos; en la almendra amarga (*Prunus amygdalus*) se encuentra un alto contenido de amigdalina, que fue el primer glucósido cianogénico descubierto y aislándose en 1830 (Conn, 1969; Eyjolfsson, 1970).

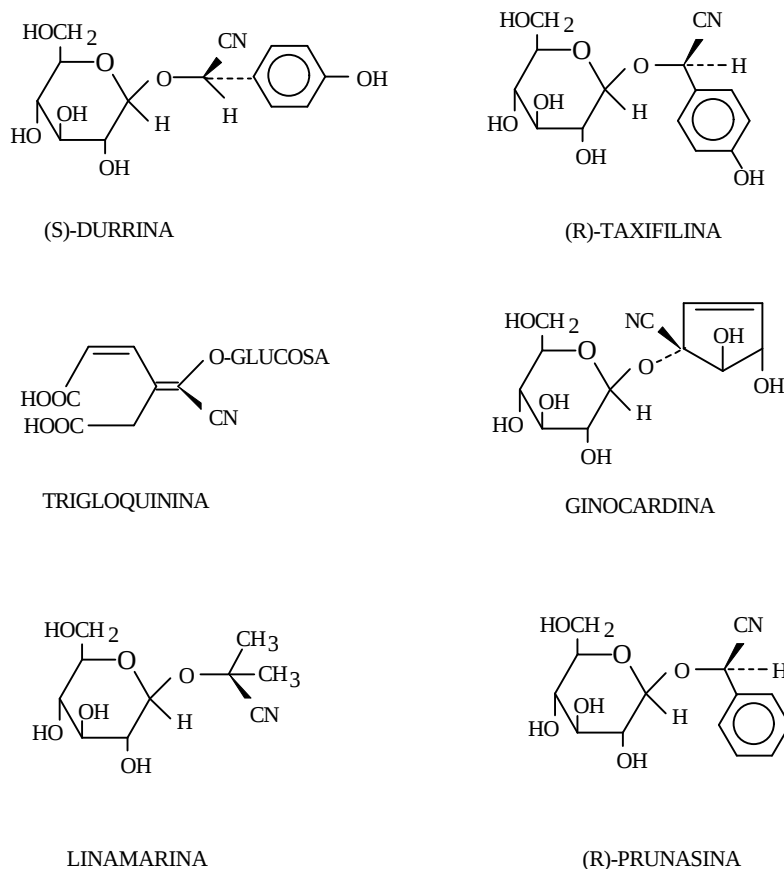
La biosíntesis de los glucósidos cianogénicos ha sido ampliamente estudiada, observándose que derivan de aminoácidos, los precursores de los glucósidos de importancia en alimentos son los siguientes: L-tirosina precursor de durrina; L-fenilalanina de prunasina; L-valina de linamarina y L-isoleucina precursor de lotaustralina. En la Figura 3.1.1 se muestra la ruta de biosíntesis de los glucósidos cianogénicos, de la cual un compuesto clave es la formación de la correspondiente aldoxima, ya que dependiendo de la fisiología de la planta, a partir de este metabolito se puede derivar hacia la formación de un diferente β -glucósido (Eyjolfsson, 1970; Li et al, 1992)

Figura 3.1.1
Ruta de biosíntesis de glucósidos cianogénicos



Debido a la naturaleza de los aminoácidos precursores, el aglucón puede ser de tipo aromático, alifático, o cíclico. También puede haber variación en la naturaleza del carbohidrato; sin embargo, de los 32 glucósidos reportados, la mayoría son monosacáridos siendo la D-glucosa el azúcar más común. La figura 3.1.2 nos presenta algunos glucósidos cianogénicos monosacáridos más comunes; así, como la presencia de diasterómeros (Kuroki, 1985).

FIGURA 3.1.2
Estructura de algunos glucósidos cianogénicos monosacáridos



En la naturaleza se estima que hay más de 100 especies que contienen glucósidos cianogénicos y no exclusivamente asociados a leguminosas. El material biológico al ser macerado o dañado puede liberar cianuro por una acción enzimática, generalmente siendo la responsable la β -glucosidasa. El problema también se presenta en algunas plantas comestibles para humanos o ganado (Cuadro 3.1.3) (Lindner, 1978).

CUADRO 3.1.3
Contenido de HCN en algunas plantas

VEGETAL	HCN (mg/100g)
Frijol (<i>Phaseolus lunatus</i>)	14,4 - 167,0
Casos especiales	210,0 - 312,0
Sorgo (café)	250,0
Yuca (<i>Manihot utilissima</i>)	113,0
Linaza	53,0
Judías (<i>Phaseolus sp.</i>)	2,0
Chícharo (<i>Pisum sativum</i>)	2,3

El glucósido no es tóxico por sí mismo, pero sí el CN^- generado por la hidrólisis enzimática, el cual actúa a nivel de citocromo oxidasa; es decir que es un potente inhibidor de la cadena respiratoria. La DL_{50} del HCN, administrado oralmente, es 0,5 - 3,5 mg/kg. Causa problemas de anoxia histotóxica. Por lo tanto sería suficiente, según el Cuadro 3.1.3, ingerir 100 g de una semilla cruda para tener consecuencias fatales especialmente para niños y ancianos. Otras semillas de fruta que contienen CN^- son: almendras, duraznos, cerezas, ciruelas, manzana, etc. (Liener, 1969). Diferentes plantas también poseen glucósidos cianogénicos como bambú, chaya, sorgo, soya, yuca, etc. La manera de expresar la concentración de estos factores tóxicos en las plantas que los contienen, es a través del HCN liberado de ellos, donde es de suma importancia la acción de la β -glucosidasa (Eyjolfsson, 1970; Harris et al, 1980). Se han desarrollado métodos donde se tiene que adicionar la enzima que hidroliza a este tipo de glucósido, no obstante que la misma planta en la mayoría de los casos tenga su propia enzima, esto con el fin de realizar una adecuada cualificación de estos tóxicos (Conn, 1969; Lucas, 1984; Yeoh and Tan, 1994). Sobre lo anterior, se ha observado que las plantas que contiene este tipo glucósidos, a la vez, contienen la enzima que los hidroliza, pero en diferente sitio celular; sin embargo, la actividad y sensibilidad de la respectiva enzima es muy variable.

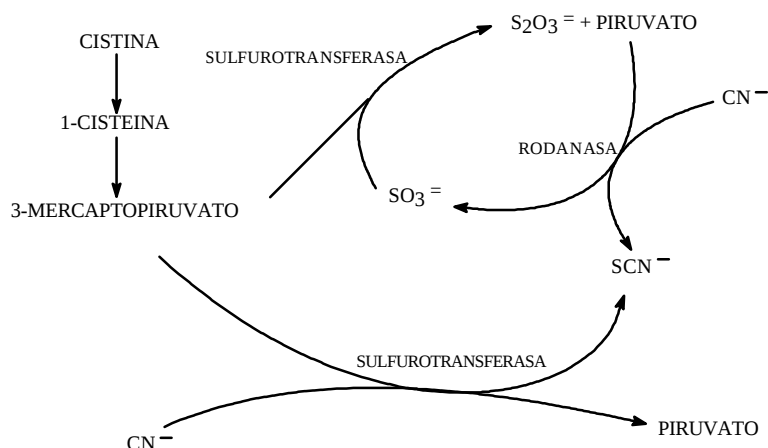
Algunas personas en Sudamérica presentan ataxia neuropática por el consumo de yuca. La acción enzimática que se lleva a cabo es por una β -glucosidasa. En la Figura 3.1.1 se presentan diagramas de los casos de la yuca y de la almendra (Cock, 1982). Por lo general, diferentes culturas han aprendido que la fermentación de la yuca les brinda un producto libre de cianuro y puede ser usada como alimento.

FIGURA 3.1.3
Diagrama de la generación de HCN por β glucosidasas

GRUPO FUNCIONAL (G)		TIPO DE GLUCURONIDO
ALCOHOL:		
alifático	$\text{G}-\ddot{\text{O}}\text{H}$	éteres glucurónidos
alicíclico		
bencílico		
fenólico		
ACIDO:		
alifático	$\text{G}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$	ésteres glucurónidos
aromático		
α - β -insaturado		
ARILAMINAS:		
alifático	$\text{G}-\ddot{\text{N}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_5$	N-glucurónidos
N-HIDROXIL :		
alifático	$(\text{G})_2-\text{N}-\ddot{\text{O}}\text{H}$	O-glucurónidos
aromático		
TIOLES:		
alifático	$\text{G}-\ddot{\text{S}}\text{H}$	S-glucurónidos
aromático		

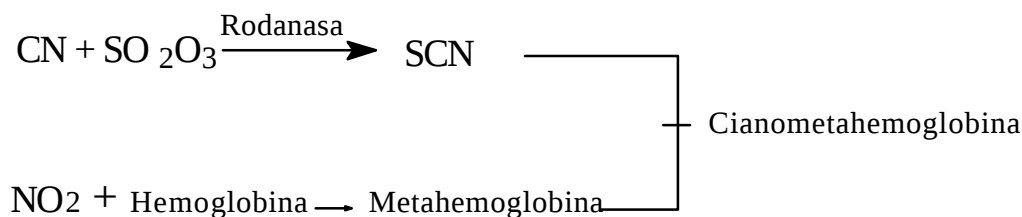
La Figura 3.1.4 demuestra que durante la biotransformación se llegan a tener niveles altos de tiocianato, ya que el cianuro reacciona con productos de la degradación de la cisteína (Committee on Food Protector, 1966).

FIGURA 3.1.4
Biotransformación del cianuro en el hombre



El cianuro y el tiocianato (que puede causar problemas de bocio), finalmente son eliminados en la orina como cianometahemoglobina (Figura 3.1.5).

FIGURA 3.1.5
Tratamiento de la intoxicación producida por cianuro

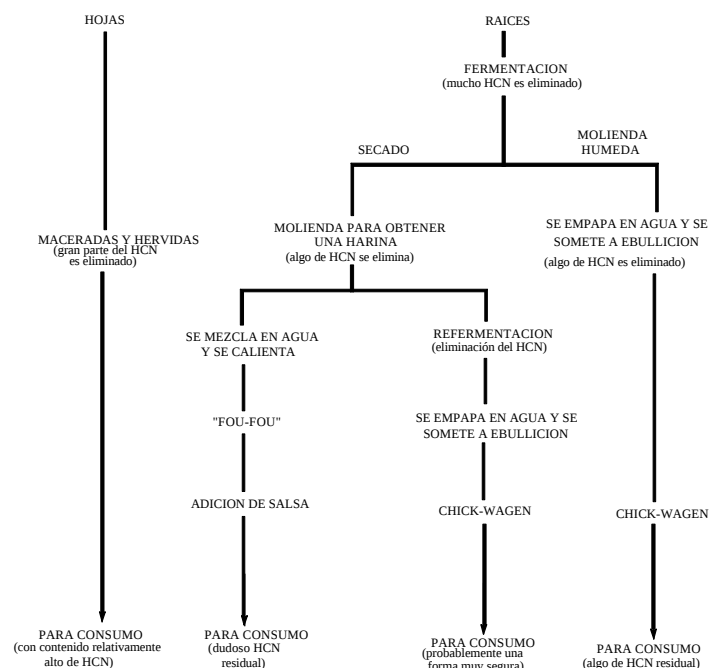


De las reacciones anteriores, se deduce que un aumento en la concentración de tiocianato favorecerá la eliminación de cianuro, lo cual justifica el suministro de tiosulfato como antídoto, a pesar del riesgo de la formación de compuestos bociogénicos. Un tratamiento alternativo comprende el uso de vitamina B₁₂ (Committee on Food Protection, 1966).

Con respecto a la eliminación de estos compuestos, en la actualidad se han obtenido variedades mejoradas genéticamente con un contenido significativamente bajo en estos tóxicos, como es el caso del frijol de Lima (Bond and Smith, 1993). Cuando el material ya contiene este tipo de glucósidos, el tratamiento térmico en seco, aunque elimina la actividad enzimática, no sucede lo mismo con los glucósidos, obteniéndose sólo una ligera disminución, ya que estos son termoestables. Un procedimiento para la eliminación de estos tóxicos, consiste en fraccionar el material y a continuación someterlo a un precocimiento donde la temperatura no sobrepase de 50°C, mantener estas condiciones por aproximadamente una hora, con lo cual se producirá la

autoliberación del HCN; además, es aconsejable eliminar el agua de cocción, ya que si hay presente glucósidos intactos, estos se encontraran en dicha fase polar. Al respecto, se muestra en la Figura 3.1.6 algunos de los procedimientos utilizados para el consumo de la casava (*Manihot utilissima*) (Liener, 1980; Jones et al, 1994).

Figura 3.1.6
Destoxificación de la cassava (*Manihot utilissima*) (Adaptada de Liener, 1980)



3.2. Promotores de flatulencia

Se presentan al consumir alimentos que contienen oligosacáridos y otros compuestos no biotransformables. Respecto a carbohidratos, el ser humano no posee actividad enzimática de α -galactosidasa y β -fructosidasa; es decir, que los siguientes azúcares no son posibles que el ser humano los utilice, no son metabolizables: Rafinosa (0- α -D-galactopiranosil-(1-6)-0- α -D-glucopiranosil-(1-2)- β -D-fructofuranosa); Estaquiosa (0- α -D-galactopiranosil-(1-6)-0- α -D-rafinosa), Verbascosa (0- α -D-galactopiranosil-(1-6)-0- α -D-estaquiosa).

Estos oligosacáridos pasan al intestino delgado, en donde microorganismos de la flora intestinal producen gases como: CO₂, H₂ y CH₄, siendo entre otros factores uno de los causantes de este malestar. Incluso en algunos casos se presentan náuseas con cólicos dolorosos (Rackis, 1974).

En alimentos que requieren un proceso de fermentación, por lo general se elimina o disminuye la flatulencia, como es el caso del Tempeh y Tofu. Los hongos usados en estas fermentaciones son el tipo *Rhizopus* (Lindner, 1978).

La intolerancia a la lactosa es otro problema similar en cuanto a los malestares gastrointestinales, sólo que se debe a la falta de la actividad de β -galactosidasa, que es la enzima

que se encarga de la hidrólisis de la lactosa presente en la leche. Existe un índice muy alto de intolerancia a la lactosa entre población de la raza negra, estimándose que un 70% pueden ser intolerantes. Existen algunos reportes de que la sacarosa o azúcar tampoco puede ser metabolizada, por lo que termina fermentándose de una manera similar a los casos anteriores.

3.3. Inhibidores de tripsina

Los inhibidores de proteasas son muy frecuentes en la alimentación humana, los cuales inhiben los sistemas enzimáticos de sus depredadores (microorganismos o insectos), o tienen una función reguladora, interviniendo en el proceso de autoregulación proteolítica o de almacenamiento en el organismo que los contiene. La primera sustancia de este tipo, fue un inhibidor de la tripsina aislado del páncreas de un ternero, y que protege a dicho órgano de sus propias enzimas proteolíticas.

Gran parte de los alimentos de origen vegetal, presentan inhibidores de proteasas; sin embargo, es de destacar la amplia presencia de los inhibidores de tripsina en alimentos de origen vegetal, en donde la mayor proporción se manifiesta en la semilla. Los inhibidores de tripsina pueden coexistir en la misma planta con otros inhibidores proteolíticos, como se puede observar del Cuadro 3.3.1 (Whitaker y Feeney, 1973; Weder, 1981; Savelkoul et al, 1992).

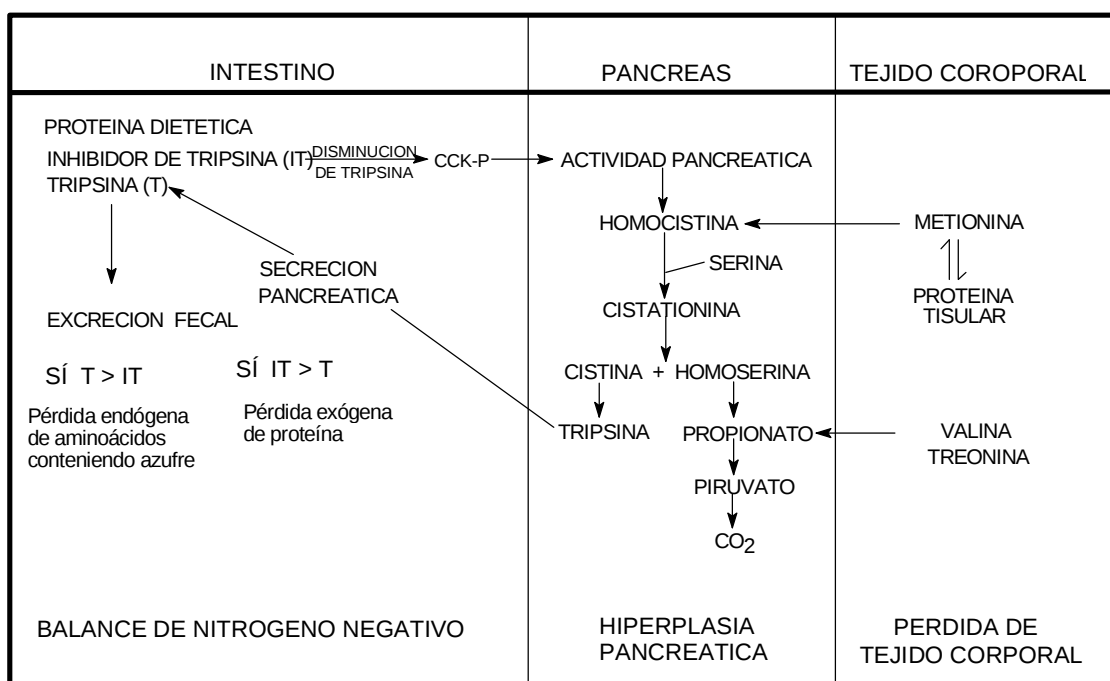
CUADRO 3.3.1
Inhibidores de proteasas en plantas comestibles

INHIBIDORES DE PROTEASA EN PLANTAS COMESTIBLES MÁS COMUNES			
NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE DE LA PLANTA	ENZIMA INHIBIDO
<i>Araquis hypogea</i>	Cacahuete, maní	nuez o semilla	T, Q, PL
<i>Avena sativa</i>	Avena	endospermo	T
<i>Beta vulgaris</i>	Remolacha roja	tubérculo	T
<i>Brassica rapa</i>	Colza o nabo	semilla	T
<i>Cicer arietinum</i>	Garbanzo	semilla	T
<i>Glicine max</i>	Soya	semilla	T, Q, E, PL
<i>Oryza sativa</i>	Arroz	semilla	T, S
<i>Phaseolus coccineus</i>	Frijol frances, ayocote	semilla	T, Q
<i>Phaseolus lunatus</i>	Frijol de lima	semilla	T, Q
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Frijol común	semilla	T, Q, E
<i>Pisum sativum</i>	Chícharo, guisante	semilla	T, PL
<i>Solanum tuberosum</i>	Papa	tubérculo	T, Q, E, PL
<i>Vicia faba</i>	Haba	semilla	T, Q, PL
<i>Zea mays</i>	Maíz	semilla	T
T = Tripsina / Q = Quimotripsina / E = Elastasa / PL = Plasmina			

Cabe mencionar que los inhibidores de proteasas más estudiados son los que actúan sobre la tripsina, ya que es una enzima digestiva de gran importancia en la digestión de los monogástricos como el hombre. Estas proteínas han sido aisladas de diferentes plantas o animales (Humphries, 1980; Kunitz, 1974; Liener, 1976). Entre las más importantes están las de la soya, del frijol, papa y del ovomucoide de los huevos de aves.

Nutricionalmente causan un retraso en el crecimiento o un índice bajo de la Eficiencia Proteica (PER). Este inhibidor al ser inactivado por tratamientos térmicos hace que el PER aumente (Humphries, 1980). Sin embargo, si se tratara de destruirlo completamente, las condiciones para esto son bastante drásticas, ocasionando la degradación de nutrimentos (Rackis, 1974). La inhibición de tripsina se ve reflejada en una hipertrofia pancreática en ratas (Pusztai et al, 1994). A este inhibidor (aislado de soya) se le ha atribuido una disminución en el crecimiento del 30 al 40% por varios investigadores (Antunes y Sgarbieri, 1980; Padhye y Salunkhe, 1981; Ramírez, Mitchel, 1960). Estos mismos efectos se han observado, cuando se han dado purificados tanto los inhibidores enzimáticos de “Kunitz” como los de “Bowman-Birk”. Precisamente la Figura 3.3.1 se muestra en forma esquemática el mecanismo de toxicidad de estos inhibidores proteolíticos (Liener, 1980).

FIGURA 3.3.1
Esquema del mecanismo de toxicidad de los Inhibidores de Tripsina
(Adaptada de Liener, 1980).



Los inhibidores de proteasas, son proteínas que tienen la propiedad de inhibir las enzimas respectivas *in vitro*, generalmente en una relación 1:1 molar, por lo cual esta propiedad se aprovecha para poder identificarlos una vez que son extraídos del material biológico. Al respecto cabe mencionar que para el caso de la identificación de los inhibidores de tripsina, la enzima que más se ha utilizado corresponde a la extraída del páncreas de bovino y porcino. Kakade et al, son los investigadores que más han trabajado al respecto, quienes incluso han propuesto una metodología estandarizada, usando un sustrato sintético, para que los datos obtenidos en diferentes laboratorios puedan ser equiparables (Kakade et al, 1974; Liu and Markakis, 1989). También, se puede determinar el efecto de inhibición usando una solución de caseína como sustrato para la tripsina, midiéndose el cambio en absorbancia a 280 nm (Roy, 1980).

Estudios relacionados con la inactivación del inhibidor de soya fueron realizados por Bainter (Bainter, 1981) y por Collins y Beaty (Collins y Beaty, 1980), indicando que es suficiente un tratamiento con agua hirviendo por tres minutos para inactivar el 90% de inhibidor, lo cual es equivalente al escaldado que se realiza en varios vegetales. La mayoría de los inhibidores de

proteasas son inactivados por la acción del calor, por lo que en el cocimiento de los alimentos que contienen este tipo de compuestos, generalmente va acompañado de un incremento en la calidad nutritiva. Sin embargo, no hay que olvidar que un tratamiento térmico severo, puede disminuir la calidad de la proteína dietética; por lo anterior, es de suma importancia tener un control sobre el tiempo y temperatura de cocimiento (Saini, 1989; Van der Pool, 1990). También se ha establecido que el contenido de humedad del grano es de suma importancia, ya que un previo remojo disminuye substancialmente tanto el tiempo como la temperatura del proceso (Van der Poel, 1990; Nehad, 1990; Melcion and Van der Poel, 1993).

La importancia de conocer este tipo de factores antinutricionales, ha hecho que se busque su presencia en otros alimentos como en el amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) encontrándose que el inhibidor es relativamente termoestable, ya que retuvo 20% de su poder inhibitorio, después de haberse calentado durante 7 horas a 100°C (Koepe, et al 1985). Otro ejemplo de inhibidores de tripsina termoestables, serían algunas especies del género *Erythrina*, donde se reporta hasta un 80% de actividad antitripsina, después de un tratamiento térmico (Sotelo et al, 1993).

3.4. Fitohemaglutininas

Las hemoaglutininas se les conoce por su propiedad de aglutinar los eritrocitos de la sangre humana o de otros animales. La primera descripción de una fitohemoaglutinina fue realizada por Stillmark en 1839 utilizando semillas de ricino (Stillmark, 1969), observando que algunas proteínas de esta semilla eran capaces de aglutinar la sangre. Posteriormente se detectó que esta actividad podría ser inactivada térmicamente. Estas proteínas tienen especificidad por carbohidratos complejos, como los que forman parte de la estructura de las membranas celulares (Toms, 1971; Liener, 1964; Barre et al, 1996).

Las fitohemaglutininas son proteínas y más específicamente glico-proteínas, que tienen la capacidad de aglutinar los eritrocitos en una forma similar a los anticuerpos, e incluso manifiestan una marcada especificidad, además de una alta sensibilidad hacia ciertos glóbulos rojos. Precisamente debido a la especificidad de ciertas hemaglutininas hacia determinados eritrocitos, Boyd y Shapleigh las denominaron con el término de "*Lectinas*" (del latín *legere* = elegir), el cual es usado por algunos autores como sinónimo de este tipo de compuestos (Lis and Sharon, 1981 y 1986)

Las hemaglutininas han sido encontradas en una amplia variedad de plantas y en diferente parte de ellas. La primera que se reconoció con las características antes descritas, fue la ricina de la semilla de ricino (*Ricinus communis*) la cual adicionalmente es de las proteínas más tóxicas, con un DL₅₀ de 0.05 mg/Kg en ratón por vía intraperitoneal; no obstante desde el punto de vista alimenticio, el grupo de lectinas de mayor interés se encuentra en las semillas de leguminosas, y quienes iniciaron su estudio fueron Landesteiner y Raubitschek en 1908 (Etzler, 1986; Toms, 1971).

En la actualidad, se sabe que la fracción de carbohidratos de las hemaglutininas, tienen una afinidad específica por ciertos receptores que se localizan en la membrana celular como es el caso de la membrana de los eritrocitos; de ahí que algunos autores en base al residuo glicosídico las clasifiquen (Gallagher, 1984; Lis and Sharon, 1981; Hamer et al, 1988; Barre et al, 1996). En el Cuadro 3.4.1 se presentan algunos ejemplos del tipo de lectina en determinados alimentos, con excepción de la semilla de ricino, de la cual se usa su aceite como purgante suave.

CUADRO 3.4.1
Tipo de lectinas presentes en la semilla de algunas plantas

TIPO DE LECTINA QUE SE PRESENTA EN ALGUNOS ALIMENTOS		
CARBOHIDRATO ESPECIFICO UNIDO A LA LECTINA	EJEMPLO DE ALIMENTO VEGETAL QUE LO CONTIENE	ACTIVIDAD MITOGENICA
D-manosa, D-glucosa	Haba (<i>Vicia faba</i>), Jack-bean (<i>Canavalia ensiformis</i>), Lenteja (<i>Lens culinaris</i>) y Chícharo (<i>Pisum sativum</i>).	+
D-galactosa	Ricino (<i>Ricinus communis</i>)	+
Acido N-acetilneurámico	Frijol (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	+
2, N-Acetilgalactosamina	Frijol de lima (<i>Ph. lunatus</i>)	+
2, N-Acetilglucosamina	Papa (<i>Solanum tuberosum</i>), Trigo (<i>Triticum vulgaris</i>)	–
2-N-Acetilgalactosamina	Soya (<i>Glycine max</i>)	–

Algunas lectinas, a parte de aglutinar ciertos eritrocitos pueden presentar efecto mitogénico *in vitro*, lo cual se manifiesta por la capacidad de estimular la síntesis de ADN en linfocitos de bazo de ratón, como se observa en el cuadro 3.4.1. Entre los efectos tóxicos de algunas fitohemaglutininas, se presenta un retraso en el crecimiento e incluso muerte, como puede observarse al incorporar semillas de soya cruda en la dieta de cobayos (conejillos de indias) recién destetados, sin embargo, esto no sucede en ratas (Silverstein, 1982).

No obstante el diferente origen de estas proteínas, los efectos tóxicos son los mismos, lo que varía es la intensidad. El efecto dañino es una intensa inflamación de la mucosa intestinal, con la posterior destrucción del epitelio y edema, o sea que reaccionan con las criptas y vellos intestinales, pero en diferente región de acuerdo a la especificidad de la hemaglutinina, lo que ocasiona una interferencia no-específica con la absorción de los nutrimentos, por consiguiente hay un efecto drástico en la nutrición del organismo que las ingiere (Jaffé, 1980; Liener, 1986; Donatucci et al, 1987). Otros autores sugieren que la causa de la toxicidad de estas sustancias, se debe a que en las lesiones epiteliales del intestino se puede favorecer la proliferación bacteriana que es la causante de la no biodisponibilidad de nutrimentos. Hay que mencionar, que algunas lectinas al parecer no resisten el proceso hidrolítico de las enzimas digestivas, por lo tanto no presentan propiedad tóxica, como es el caso de las lectinas del garbanzo (*Cicer arietinum*).

Un método para poder detectar la presencia de este tipo de sustancias, es aprovechar la capacidad de aglutinar los eritrocitos de cierta especie de animales, ya que el anterior fenómeno se puede presentar en altas diluciones con este tipo de glicoproteínas. Precisamente el método de microtitulación es el más usado y el tratamiento con tripsina o pronasa de los glóbulos rojos, mejora la sensibilidad del ensayo (Lis and Sharon, 1981; Lucas and Sotelo, 1993). Liener a propuesto un método fotométrico, donde también se aprovecha el efecto aglutinante de estas proteínas (Liener, 1955). Hasta el momento, esta en discusión si el efecto tóxico de estas proteínas esta asociado al efecto aglutinante. Jaffé a encontrado una adecuada correlación entre la toxicidad de las lectinas de frijol común (*Phaseolus vulgaris*) con el método de microtitulación, como se puede observar del Cuadro 3.4.2, pero haciendo uso de glóbulos rojos de vaca sensibilizados con tripsina (Jaffé y Brücher, 1972). Es necesario resaltar que una prueba positiva de aglutinación, no necesariamente distinguen lectinas tóxicas de no-tóxicas, con excepción de los trabajos realizados por Jaffé en frijol común (Jaffé and Gómez, 1975; Sotelo et al, 1985).

CUADRO 3.4.2
Toxicidad de extractos salinos de frijoles comunes (*Phaseolus vulgaris*)
y su relación con su propiedad aglutinante

FRIJOL COMUN variedad	Aglutinación con sangre de conejo	Aglutinación con sangre de vaca tripsinizada	Toxicidad intraperitoneal en ratones (a)
Balin de Albenga	+	+	5/4
Mérida	+	+	9/9
Negro de Nicoya	+	+	5/4
Saxa	+	+	5/5
Portillo	—	+	5/5
Vainica Saavegra	—	+	10/6
Rabuda	—	+	5/5
Peruvita	+	—	5/0
Palleritos	+	—	6/0
Juli	+	—	5/0
Cubagua A	+	—	5/0
Hallado	—	—	5/0
Madrileño	—	—	5/0
Alabaster	—	—	5/0
Mountaineer Half Runner	—	—	8/0
Triguito	—	—	6/0

(a) = ratones tratados/ratones muertos

La destoxificación de los alimentos que contienen hemaglutininas es por medio de tratamiento térmico, ya que son de origen proteínico mucho más sensibles que los inhibidores de tripsina, en especial los de “Bowman-Birk”. Se manifiesta que con los métodos tradicionales de cocimiento casero, se puede obtener una adecuada inactivación de estas proteínas tóxicas; sin embargo, se debe recordar que en regiones de altitud elevada, el punto de ebullición se abate y puede ser una limitante en el proceso de inactivación (Van der Pool, 1990). Hay que resaltar, que cuando no se inactivan adecuadamente las lectinas, el efecto puede ser muy drástico; incluso en experimentación animal se puede presentar la muerte de los animales, como se muestra en el Cuadro 3.4.3 (Sotelo et al, 1985; Liener, 1986). Las lectinas se pueden considerar como auténticas enterotoxinas, a diferencia de los inhibidores de tripsina, los cuales se pueden clasificar como agentes antinutricionales. Ambas proteínas dañinas son parte de los denominados factores tóxicos termolábiles. Sobre esta última denominación, hay que tener suma precaución, ya que en cada caso hay que aplicar el tratamiento adecuado; además, si el material se somete a un calentamiento severo, se puede dañar la calidad nutritiva de la proteína (Melcion and Van der Poel, 1993).

CUADRO 3.4.3
Efecto de lectinas de dos variedades de frijol común (*Phaseolus vulgaris*)
en el crecimiento de ratas

FUENTE DE LECTINAS	% DE LECTINAS EN LA DIETA	PESO GANADO PROMEDIO (g/día)	MORTALIDAD (días)
Frijol Negro	0.00	+ 2.51	-----
	0.50	+ 1.04	-----
	0.75	+ 0.20	-----
	1.20	- 0.91	15 a 17
	2.30	- 1.61	12 a 14
	4.60	- 1.72	5 a 6
Frijol Bayo	0.00	+ 2.31	-----
	0.50	- 0.60	13 a 15
	1.00	- 0.87	11 a 12
	1.50	- 1.22	4 a 5

Adicionalmente, cuando las semillas son molidas, como sucede en procedimientos industriales; el proceso de inactivación de las fitohemaglutininas por calor, en ocasiones no es alcanzado, esto se debe a fenómenos de transmisión de calor. Por otra parte, se ha observado que el proceso de germinación puede disminuir significativamente el contenido de estos tóxicos en algunas leguminosas, como se puede observar del Cuadro 3.4.4 (Savelkoul et al, 1992 Melcion and Van der Poel, 1993).

CUADRO 3.4.4
Reducción de la actividad hemaglutinante durante la fase de germinación
de algunas leguminosas

Leguminosa	semilla no germinada (HA/g harina)*	tiempo de germinación (días)	Reducción de lectinas (%)
<i>Dolichos biflorus</i>	2,600	3	77
<i>Glycine max</i>	12,800	3	96
<i>Vigna radiata</i>	1,600	4	100
<i>Phaseolus vulgaris</i>	12,800	4	100
<i>Vicia faba</i>	3,200	6	89

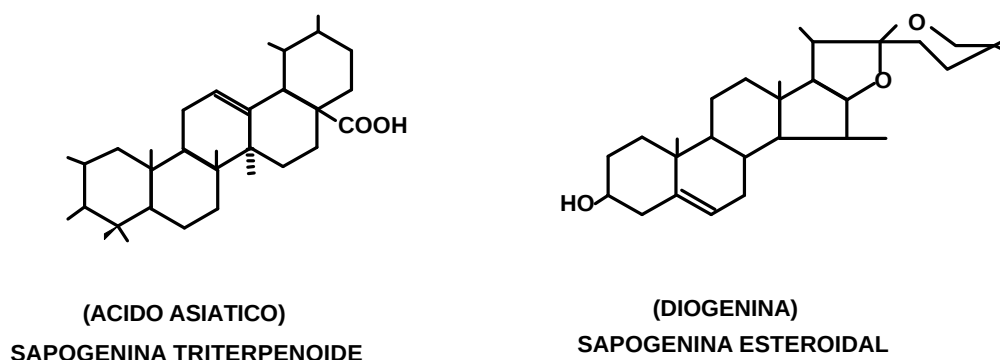
* Actividad hemaglutinante por el método de Liener (1955).

3.5. Saponinas

Son glucósidos amargos que pueden causar hemólisis en eritrocitos. Son extremadamente tóxicos para animales de "sangre fría" (anfibios y peces) por su propiedad de bajar la tensión superficial. Poseen diferentes tipos de estructura química, pero todas ellas tienen la propiedad de producir espuma, el término fue empleado por el químico Bucheltz (de ahí su nombre del inglés "soap"). Se pueden extraer con agua o etanol caliente con evaporación. La hidrólisis da el aglucón sapogenina y diferentes azúcares (hexosas, pentosas, etc.). En sí, estas sustancias tienen tres propiedades distintivas que son: sabor amargo; potentes surfactantes y producen hemólisis sobre los eritrocitos (Birk and Peri, 1980).

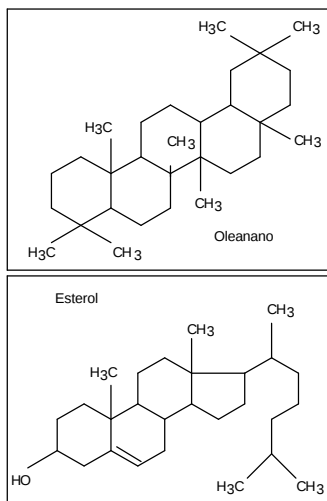
Se encuentran ampliamente distribuidas en el reino vegetal, donde se pueden encontrar en hojas, raíces, tallos y flores. Dentro de las plantas comestibles que contienen este tipo de sustancias, tenemos las siguientes: soya, alfalfa, remolacha, espinacas, espárragos, avena y garbanzo. Este tipo de sustancias son glucósidos anfifílicos, en los cuales la parte polar la constituyen los azúcares (pentosas, hexosas o ácidos urónicos) que se encuentran enlazados a un grupo no-polar llamado sapogenina, la cual puede ser de tipo esteroideal o triterpenoide. En la Figura 3.5.1 se muestra una sapogenina triterpenoide y otra esteroideal (Oakenfull, 1981; Basu and Rastogi, 1967).

FIGURA 3.5.1
Formas estructurales de sapogeninas



Entre las plantas que contienen saponinas, están: espinaca, betabel (remolacha), espárrago, alfalfa, soya, té, etc., también se encuentran presentes en el veneno de las serpientes y en el de las estrellas marinas. La mayoría de las saponinas en alimentos son del tipo triterpenoide como las presentes en la soya (Oakenfull, 1981; Fenwik and Oakenfull, 1981; Hegsted and Linkswiler, 1980). Se dividen principalmente en esteroides (C_{27}) y triterpenoides (C_{30}) y dentro de las saponinas triterpenoides se tiene principalmente a los derivados del oleanano como se puede observar en la Figura 3.5.2

FIGURA 3.5.2
Estructuras básicas de saponinas: Esteroides, (Oleanano) y Triterpenoides (Esterol)



Como ya se mencionó, estos glucósidos son altamente tóxicos a peces y otros animales acuáticos de sangre fría o que respiran por branquias; sin embargo, su efecto dañino en animales superiores es variable. En la actualidad se ha realizado un notable incremento en el conocimiento de este tipo de compuestos, porque aparte de que manifiestan ciertas propiedades tóxicas, también se les ha asignado cualidades tecnológicas y medicinales (Birk and Peri, 1980; Oakenfull, 1981). La actividad hemolítica es contrarrestada por el plasma sanguíneo o bien por el colesterol, dejando en duda si son realmente tóxicos *in vivo*, ya que hay varias evidencias que al ser ingeridas por vía oral no presentan problemas, dejando su poder hemolítico a estudios *in vitro* (Committee on Food Protection, 1966). Hasta el momento esta en discusión e incluso hay contradicciones al respecto, lo que sí ha sido demostrado es que la presencia de estos glucósidos en las plantas que los contienen, le confiere de cierta protección hacia el ataque de microorganismo e incluso de insectos (Oleszek et al, 1990). Sin embargo, estudios realizados en animales de granja muestran una gran variabilidad, y en general el modo de acción de las saponinas en animales monogástricos es poco conocido. Se tiene información que al parecer inhiben el crecimiento en pollos, cuando se incluye un nivel alto de alfalfa en la dieta de estos animales (Cheeke, 1971).

Al parecer, aunque estas sustancias tienen la propiedad de hemolizar los eritrocitos, este efecto no es de importancia con respecto a la toxicidad *in vivo*, al grado de que en algunos países, se permite el uso de extractos de plantas como la zarzaparrilla o de *Quillaja saponaria* como aditivo para producir una espuma estable; no obstante, hay lugares como Alemania, España y Marruecos, en donde es prohibido el uso de estos extractos, debido a la considerable variación en la toxicidad de las diferentes saponinas como se puede observar del Cuadro 3.5.1 (George, 1965; Cheeke, 1980; Oakenfull, 1981).

CUADRO 3.5.1
Toxicidad oral de algunas saponinas

FUENTE DE SAPONINA	ANIMAL	INDICE TOXICOLOGICO	VALOR (mg/Kg)
<i>Saponaria vaccaria</i>	rata	DL ₅₀	960
	perro	DL	20 a 25
<i>Agrostemma githago</i>	rata	DL ₅₀	> 50
<i>Aesculus hippocastanum</i>	rata	DL ₅₀	> 50
<i>Hedera helix</i>	rata	DL ₅₀	> 100
<i>Gypsophila paniculata</i>	rata	DL ₅₀	50
<i>Cyclamen europaeum</i>	rata	DL ₅₀	> 160
<i>Digitalis pupurea</i>	ratón	DL	90
<i>Sapindus sapindus</i>	ratón	DL	3,000

DL = Dosis letal por vía oral

DL₅₀ = Dosis letal 50 por vía oral

Es de tomar en consideración los efectos fisiológicos asociados a las saponinas, la disminución del nivel de colesterol en sangre. Hasta el momento la mejor explicación al respecto, indica que las saponinas en la dieta, inducen la absorción de los ácidos biliares sobre la fibra dietética; con lo cual se incrementa la excreción de estos y por consiguiente se disminuye el nivel de colesterol (Oakenfull, 1981; Ruiz et al, 1993). Aparentemente pueden formar complejos con proteínas y esteroides. Algunas saponinas tienen cierto atractivo para ser usadas en bebidas carbonatadas, extinguidores de fuego y cerveza. Por otro lado, también se han usado en fotografía para formar emulsiones. A partir de las saponinas de *Dioscorea ssp.*, se pueden sintetizar hormonas (progesterona). También pueden ejercer una acción antimicótica y bacteriostática. Algunas veces pueden ser efectivas en la protección de coloides durante el proceso de secado por aspersión.

La detección de las saponinas del material biológico que las contiene, aprovecha la propiedad de solubilidad en su forma glucosídica, por tal motivo al ser de naturaleza polar se puede hacer su extracción en solución acuosa o en el mejor de los casos con una mezcla agua-alcohol, incluso con dicho extracto crudo, se puede realizar un ensayo presuntivo, el cual consiste en la llamada "*Prueba de la Espuma*", ya que las saponinas tienen la capacidad de disminuir la tensión superficial y actuar como agentes emulsificantes; sin embargo, la prueba anterior es poco específica. Los métodos más usados son los cromatográficos, de los cuales en un principio de los más usados fue la cromatografía de capa fina (TLC); no obstante, en la actualidad se recomienda el uso de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Sin embargo, si estos compuestos son hidrolizados, la parte aglucon se puede identificar por métodos cromatográficos seguidos de técnicas espectrofotométricas (UV, Infrarojo), o actualmente por HPLC seguido de espectrometría de masas (Oleszek, 1990; Birk and Peri, 1980; Wagner et al, 1984; Curl et al, 1985).

También se han desarrollado métodos para su determinación, aprovechando la propiedad de hemólisis de los glóbulos rojos, considerando que este efecto es de alta sensibilidad cuando se ocupan los eritrocitos adecuados. Precisamente al respecto se han implementado métodos fotométricos, nefelométricos e incluso un método por microtitulación seriada similar a la que se ocupa en la detección de lectinas. En términos generales, la susceptibilidad en orden decreciente de las diferentes especies de eritrocitos a las saponinas es: cobayo, caballo, perro, rata, conejo, hombre, cerdo, cabra, carnero, vaca, etc. (Cheeke, 1971; Jones and Elliott, 1969; Sotheeswaran, 1988).

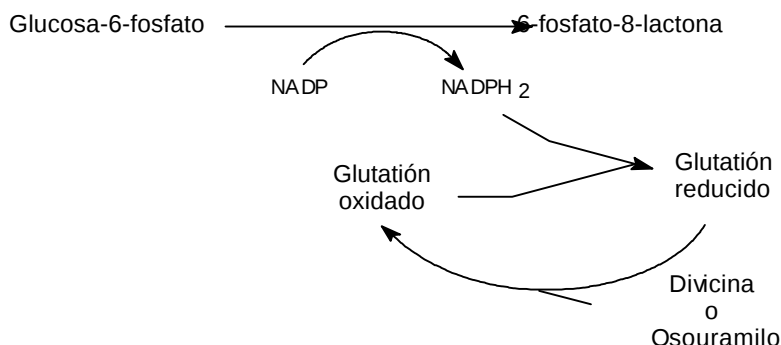
Referente al proceso de eliminación de estos compuestos, hasta el momento no hay mucho al respecto, ya que el efecto tóxico de estas sustancias todavía está en discusión. No obstante, de acuerdo a su naturaleza glucosídica, el método de eliminación sería por extracción con disolventes polares (Wagner et al, 1984; Birk and Peri, 1980). Al respecto se ha propuesto que un procedimiento muy selectivo para la extracción de este tipo de sustancias en muestras vegetales, lo constituye el uso de metanol-agua en una relación 85:15; sin embargo, tiene dos inconvenientes: el uso de metanol implica un uso que debe estar muy controlado y verificar que el contenido residual en el material tratado no ponga en riesgo la salud; además es muy factible que en dicho sistema, se eliminen algunos nutrimentos de la planta.

3.6. Favismo

En algunos casos un alto consumo de habas (*Vicia faba*) puede causar anemia hemolítica, también conocida como favismo. Este problema se presenta en Sardinia, Italia, Sicilia, Cerdeña, Grecia, Irak, etc. El favismo se origina por la ingestión de habas (principalmente frescas), por su harina o por la inhalación de su polen, causando: dolor de cabeza, fiebre de alrededor de 39°C, trastornos gastrointestinales, anemia hemolítica severa, hemoglobinuria, hematuria (sangre en orina) masiva, seguida de anuria (supresión de la secreción urinaria). En el favismo aparece también metahemoglobina que puede considerarse como hemoglobina desnaturalizada por oxidación de los grupos SH (Lindner, 1978).

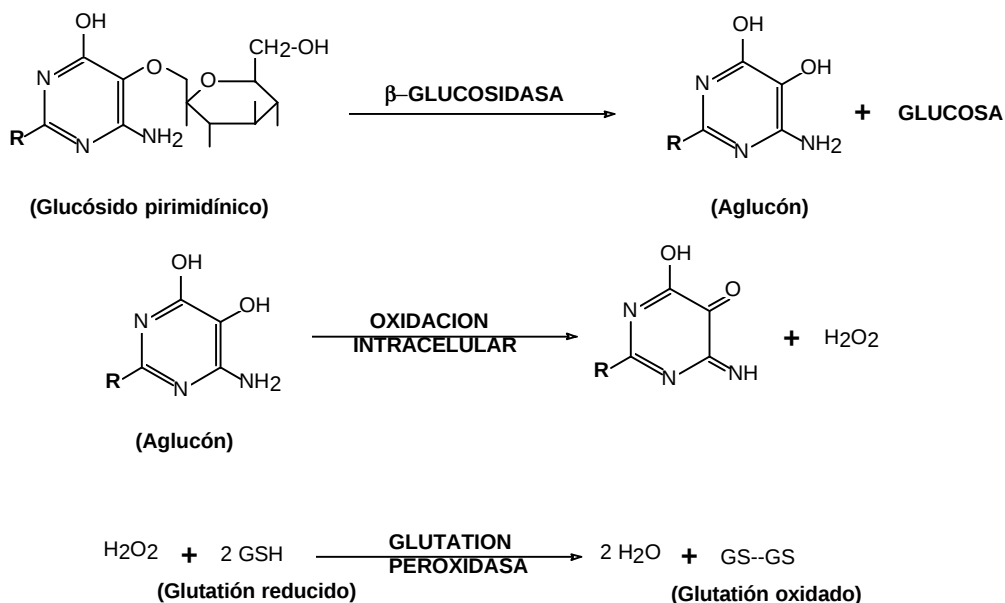
Las personas susceptibles al favismo, tienen una deficiencia de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD) en sus eritrocitos. En los países del Mediterráneo, es común la incidencia de personas con deficiencia de G6PD; además, de estudios epidemiológicos, se ha observado que esta deficiencia es más frecuente en el sexo masculino y en la raza negra (Mager et al, 1980). La falta de actividad enzimática de este tipo, hace que el nivel de glutatión reducido se encuentre en niveles patológicos bajos (50 mg %) relativos a la concentración normal de 60-80 mg %; niveles bajos de glutatión reducidos están asociados a hemólisis (Liener, 1969; Patwardhan and White, 1973). En las habas la presencia de compuestos (divicina e isouramil) que actúan como oxidantes del glutatión (aunado a la deficiencia de la actividad de G6PD) son los responsables de mantener niveles bajos de glutatión reducido (Figura 3.6.1).

FIGURA 3.6.1
Interacción de la Divicina e Isouramilo con la glucosa - 6- fosfatodeshidrogenasa,
manteniendo niveles bajos y patológicos de glutatión reducido.



Las formas en que se encuentran la divicina y el isouramilo en la semilla son como glucósidos pirimidínicos (5-β, D-glucopiranósidos); vicina y convicina respectivamente, los cuales son hidrolizados en el intestino por glucosidasas de microorganismos o en la semilla por su propio metabolismo. Siendo el aglucón al que se le atribuye la acción hemolítica, ya que es necesario la presencia del grupo OH del C₅ para que se lleve a cabo la oxidación del glutatión, tanto *in vivo* como *in vitro*, como se observa de la Figura 3.6.2 (Lindner, 1978 y 1995).

FIGURA 3.6.2
Glucósidos pirimidínicos que oxidan el glutatión *in vivo*



R	Glucósido	Aglucón
-OH	Convicina	Isouramilo
-NH ₂	Vicina	Divicina

Algunos estudios realizados en semillas de algarrobas, soya, chícharos, lentejas y algunas variedades de frijoles, destacaban la posibilidad de que la vicina y convicina podrían encontrarse en condiciones tóxicas. Sin embargo, Pitz et al. (1979), demostraron que estos compuestos se encuentran más bien limitados a las habas (*Vicia faba*), siendo la parte proteica donde se presentan con una mayor concentración. La presencia de vicina y convicina en la parte proteica puede alcanzar el 2% en base seca cuando se elaboran concentrados proteicos por medio molinos de martillos ("pin-milling"), para esto se requiere de una separación por lecho fluidizado de los demás componentes de la semilla (Sullivan, 1981). El uso de concentrados proteicos (aproximadamente 70% de proteína) con fines alimenticios, tanto para el humano como para los animales, ha tenido un auge en los últimos años y por la repercusión que esto representa, se trata de desarrollar variedades que no posean este tipo de tóxicos o que cuando se elaboren no sean también concentrados (Pitz y Sosulski, 1979; Sosulsky, et al 1978; Sosulsky y Mahmoud, 1979; Vose, et al 1976).

4. Cereales

Entre los tóxicos asociados a cereales se encuentran principalmente las micotoxinas producidas por hongos, principalmente: *Claviceps*, *Penicillium*, *Aspergillus* y *Fusarium*. También existe el riesgo de que algunos granos contengan concentraciones elevadas de ácido fítico o bien presenten inhibidores de amilasas. Actualmente las micotoxinas están consideradas entre los compuestos de mayor importancia por ser contaminantes ampliamente distribuidos. Estos son un ejemplo de compuestos de un origen natural pero a la vez considerados contaminantes. Las micotoxinas, al igual que muchos otros compuestos tóxicos, no solamente se encuentran asociadas a los cereales, ya que también se les encuentra en otros alimentos como chiles, café, leguminosas, frutas, alimentos deshidratadas, etc.

4.1. Toxinas producidas por hongos (micotoxinas)

Son compuestos derivados del metabolismo de hongos verdaderos (*Eumycetes*) llamándoles micotoxinas y al trastorno ocasionado o enfermedad se le conoce como micotoxicosis. Diversa clases de hongos son capaces de proliferar en los alimentos, produciendo metabolitos sumamente tóxicos al hombre y animales que consumen estos alimentos contaminados.

Desde la Edad Media, se conocía el problema del "Cornezuelo de Centeno", también denominado como "Ergotismo", donde el responsable es el hongo *Claviceps purpurea*, que es un parásito del centeno; por lo cual, al consumir alimentos con harina de cereal contaminado, se presentaba, desde malestares ligeros hasta la muerte, dependiendo de la cantidad de micotoxinas ingeridas (Derache y Derache, 1990).

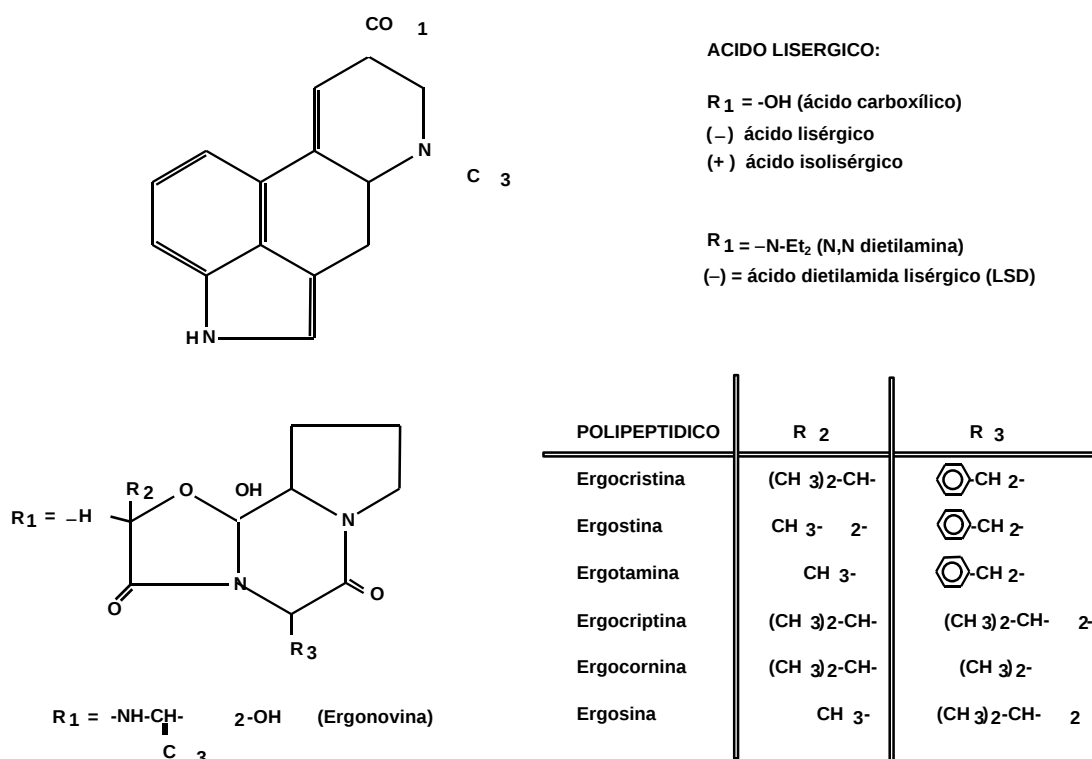
La presencia de toxinas en granos, requiere que estos sean invadidos por el hongo contaminante bajo las condiciones adecuadas de humedad (actividad acuosa de 0,6) y de temperaturas de 0° a 30°C. Las micotoxinas pertenecen a diferentes grupos de compuestos, en general son termoestables y no son volátiles, su efecto tóxico puede ser agudo en el caso de ingerir una dosis alta, como podría suceder en algunos alimentos balanceados para aves; Por lo general, se relacionan a dosis bajas y prolongadas, ocasionando una toxicidad crónica. Debido a la gran variedad que presentan las micotoxinas, tanto en su estructura como sus efectos tóxicos sólo se describen algunas de las más importantes según la especie que las produce: toxinas de *Claviceps*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, entre otros (Betina, 1984).

4.1.1. Toxinas de Claviceps

El primer caso asociado a micotoxinas fue el del Ergotismo, encontrándosele en cereales, principalmente en el centeno, por la contaminación de *Claviceps purpurea* o Ergot. Entre los alcaloides del Ergot se encuentran: ergotamina, ergocristina, ergocriptina, ergometrina, etc. La ingesta de centeno contaminado con estos alcaloides, puede causar gangrena por efectos de vaso constricción. Dependiendo de la dosis ingerida, se logra llegar a un estado de alucinación semejante a la que padecía el santo "San Antonio"; por tal razón, a sus efectos se les llama también "Fiebre de San Antonio". Adicionalmente, pueden existir convulsiones si hay deficiencia de vitamina A. Generalmente se presentan: mareos, dolor de cabeza, calambres, pudiéndose existir contracciones uterinas; por esta última razón, en medicina se emplea como oxitónico y como un medio para evitar hemorragias uterinas (Lindner, 1978).

Es interesante resaltar que hay otros alcaloides relacionados químicamente con el ergot, como los que se encuentran en el Ololiuqui (semilla de *Rivea corymbosa*, de la familia de las convolvuláceas), en el Manto de la Virgen (*Ipomea*); plantas usadas por los aztecas con fines mágico-religiosos (Claus, et al 1973). Cabe señalar que estructuralmente existe una gran relación con el ácido lisérgico (Figura 4.1.1.1) o con el derivado dietilamina del ácido lisérgico (LSD).

FIGURA 4.1.1.1
Alcaloides de ergotina producidos por *Claviceps purpurea*

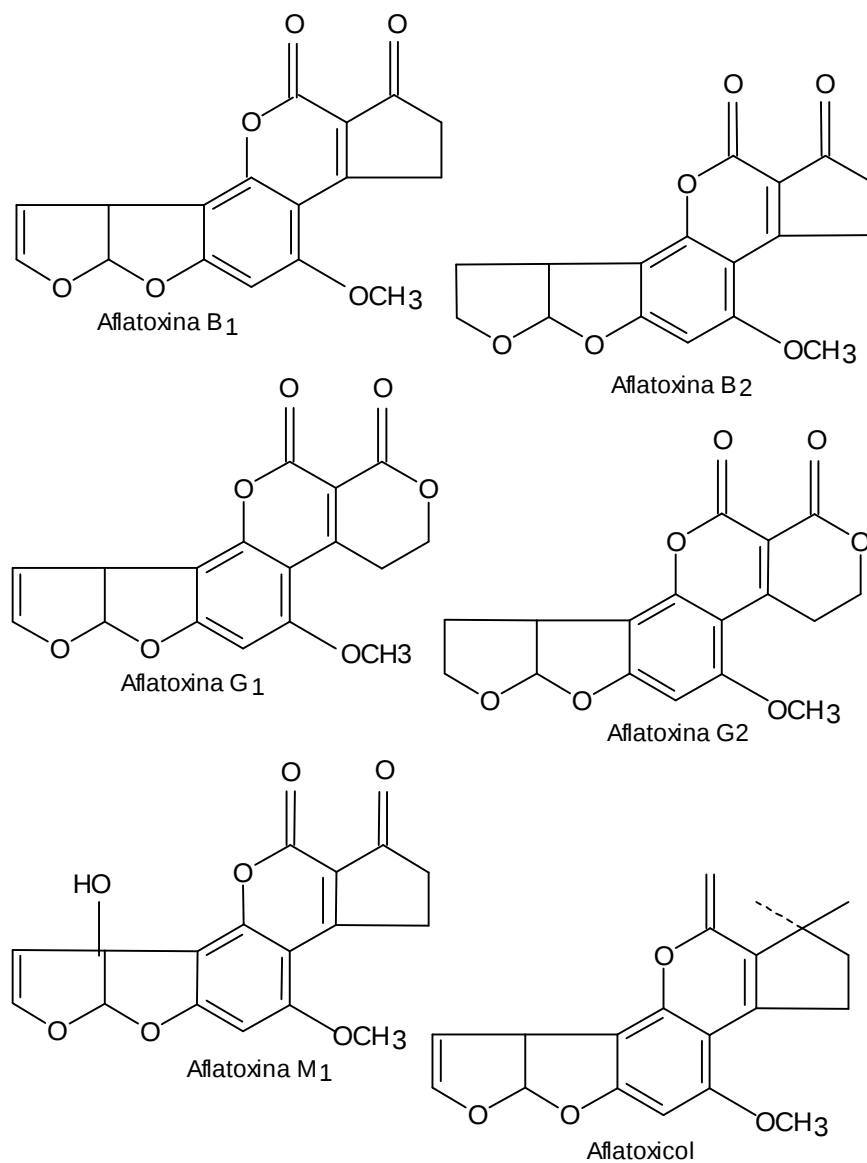


4.1.2 Toxinas de *Aspergillus*

4.1.2.1. Aflatoxinas

La palabra aflatoxina se utiliza para designar a una serie de compuestos fluorescentes del tipo de las furanocumarinas (Figura 4.1.2.1.1), siendo la aflatoxina B₁ el prototipo. El principal riesgo es su hepatotoxicidad al formar hepatomas. Las aflatoxinas son metabolitos producidos por *Aspergillus flavus* o especies afines como *Aspergillus parasiticus* (Park y Bullerman; Stoloff, 1979).

FIGURA 4.1.2.1.1
Aflatoxinas



El primer caso relacionado a las aflatoxinas fue descubierto al principio de la década de los años sesenta, al observarse que varios pavos morían presentando lesiones de hígado. El compuesto responsable fue aislado de una pasta brasileña de cacahuete, la cual fue usada como parte del alimento para estos animales (De Longh, et al 1962; De la Rosa y Camargo Fonseca Morales, 1981).

El problema de aflatoxinas se puede presentar en cualquier parte del mundo, ya que el *Aspergillus flavus* crece a temperaturas de 25°C, y con una humedad relativa del 70%. Siendo diferentes alimentos en los que puede desarrollarse, entre los que están: el maíz, cacao, sorgo, trigo, avena, centeno, algodón, cacahuete, etc., (Bagley, 1979; 78, Hartley, et al 1978; Koltun, et al 1979; Lenovich, 1981; Mertz, et al 1980; Dtahr, et al 1981; Whitaker, et al 1979; Wilson, et al 1979).

Las aflatoxinas más comunes son la B₁ y B₂, G₁ y G₂, las cuales pueden separarse por cromatografía en placa fina e identificárseles por su R_f respecto a un patrón. La aflatoxina B₁ es fluorescente a la luz ultravioleta de onda larga a concentraciones de 1 x 10⁻⁴ µg (Rodricks, 1976).

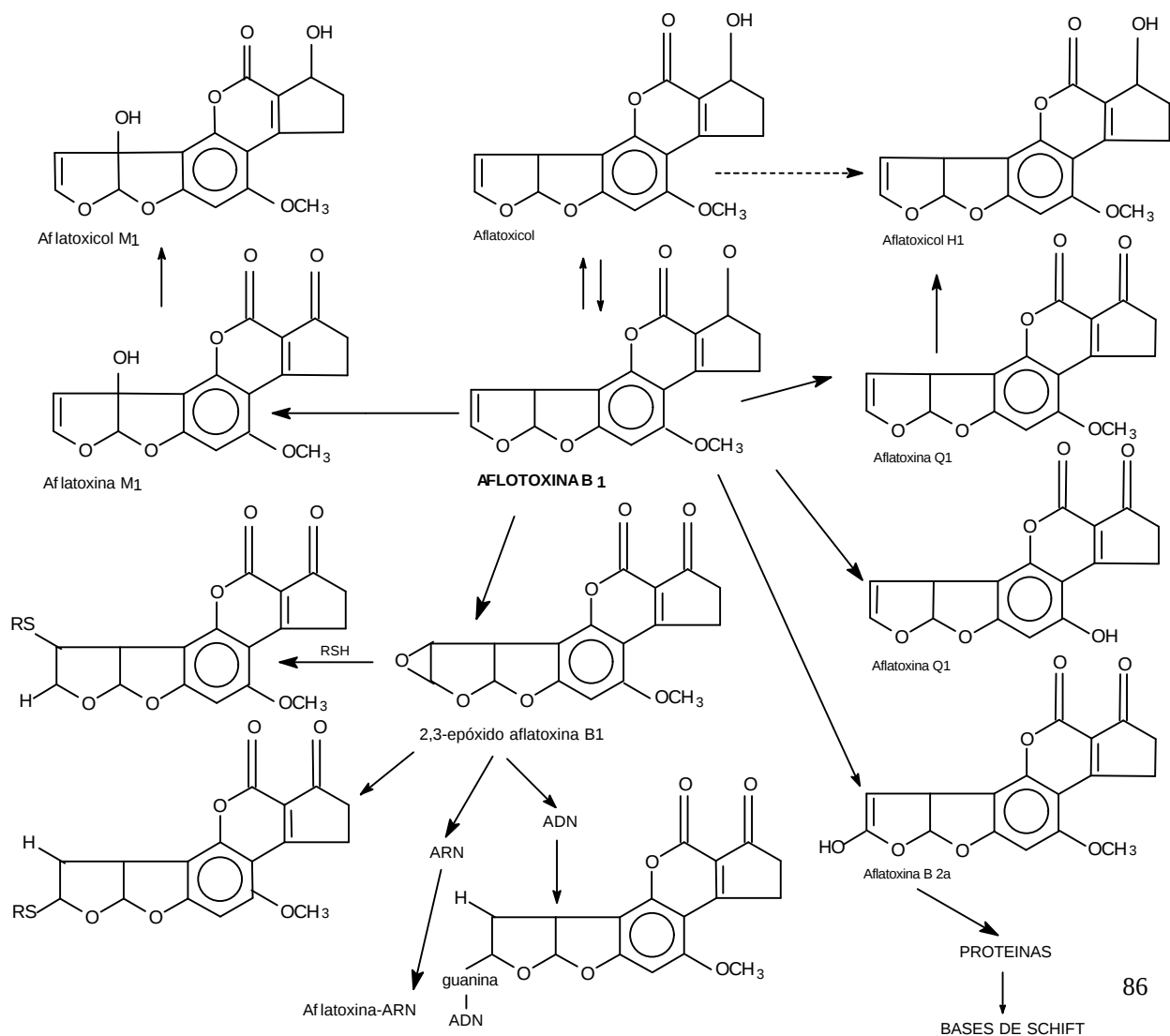
La aflatoxina B₁ es uno de los hepatocarcinógenos más potentes conocido, sólo basta ingerir 15 µg/kg diariamente para ocasionar cáncer (Cuadro 4.1.2.1.1), siendo excretada como aflatoxina M₁ en leche u orina al hidroxilarse el carbono 4 (Figura 4.1.2.1.1. Carnaghan y Crawford, 1964; Ciegler, et al 1971; Delezions, et al 1973; De la Rosa y Camargo Fonseca Morales, 1981; Sullivan, 1981; Stubblefield, 1979). Otra forma de transformación de la B₁ es como aflatoxina P₁, la cual es eliminada como glucurónido. Otro metabolito, es el aflatoxicol el cual se encuentra en el hígado de pollos que han sido alimentados con granos contaminados (Figura 4.1.2.1.2, Heathcoti y Hebbber, 1978). No debe olvidarse que el precursor de la aflatoxina B₁, es esterigmatocistina, la cual también tiene potencial toxicológico, desafortunadamente esta no es de fácil detección.

CUADRO 4.1.2.1.1
DL₅₀ para aflatoxina B1 administrada oralmente e incidencia
de cáncer primario en hígado (Enviromental Health
Criteria, 1979; y Friedman y Masters, 1982)

ANIMAL		DL ₅₀ mg/kg
Rata		5,5 – 7,4
Caballo		1,4
Perro		1,0
Ratón		9,0
Trucha		0,5 – 1,0
Pato		0,030
PAÍS	INGESTA ESTIMADA DE AFLATOXINA EN ADULTOS ng/kg/día	INCIDENCIA DE CANCER POR MILLÓN DE HABITANTES
Kenia	10,0	40
Tailandia	45,0	60
Swazilandia	43,1	92

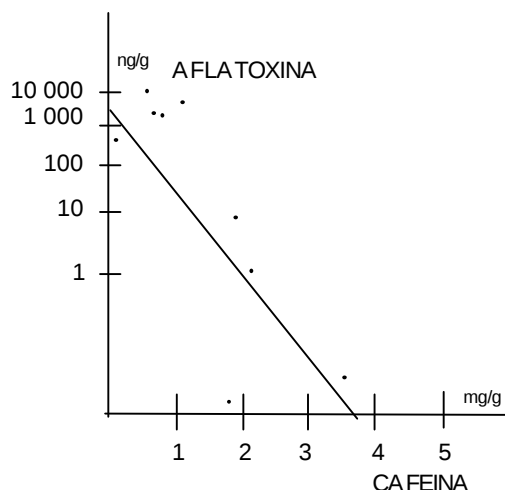
Existen varias alternativas para disminuir el nivel de aflatoxinas en granos, el más simple y comúnmente empleado es el de “diluir” semillas contaminadas con otras que no lo estén. En forma separada se ha tratado de ensilar al maíz contaminado, sin embargo, no se apreciaba una disminución aceptable en la B₁ (Lindenfelser y Ciegler, 1970). En forma separada se ha tratado de extraerlas por diferentes disolventes, sin embargo, estos presentan desventajas económicas y técnicas. Tratamientos térmicos (freído, tostado, microondas, etc.) demuestran una ligera disminución; sin embargo pueden quedar muy por arriba de los límites recomendados como seguros por diferentes organismos internacionales (Bagley, 1979). El uso de energía ionizante como un medio descontaminante de aflatoxina, requeriría de dosis tan elevadas, que también se afectaría al alimento. Recientemente, se han considerado los tratamientos alcalinos como posibles formas para su disminución; entre estos está la “nixtamalización” con hidróxido de calcio o procesos similares realizados en Latinoamérica Prehispánica (Garner, et al 1971; Ulloa-Sosa y Schroeder, 1969). El uso de amoníaco ha tenido un éxito relativo, ya que si bien se logra disminuir los niveles elevados de contaminación (100 µg/kg) y logra llevarlo a niveles de 20 µg/Kg, esto no es aceptable para la seguridad humana. A nivel de laboratorio se recomienda usar hipoclorito como medio descontaminante o de limpieza (Stoloff y Troger, 1965). Recientemente se ha sugerido el uso de agentes reductores del tipo –SH, como el glutatión, cisteína, etc., que también son capaces de inactivar a la forma tóxica de las aflatoxinas o sea el 2, 3 epóxido-aflatoxina B₁ (Figura 4.1.2.1.2). También se ha pensado en la utilización de haptenos para disminuir su toxicidad (Mirochoa, et al 1980; Wogan, 1969; Wogan, 1979; Wogan y Busby, 1980).

FIGURA 4.1.2.1.2
Biotransformación de la aflatoxina B₁, su interacción con ácidos nucleicos y con grupos reductores (-RSH).



Se han observado que existen factores naturales que tienden a inhibir el crecimiento de *Aspergillus flavus* lo cual repercute en una menor producción de aflatoxinas (Lenovich, 1981). En el caso del cacao, mientras mayor sea el contenido de cafeína menor será la contaminación por micotoxina como se puede apreciar en la Figura 4.1.2.1.3. Otro factor que degrada a la aflatoxina es por el crecimiento del micelio de diferentes hongos (Doyle y Marth, 1978).

FIGURA 4.1.2.1.3
Efecto de la concentración de cafeína en la producción de aflatoxinas en el grano de cacao.
Adaptado de Lenovich (1981).

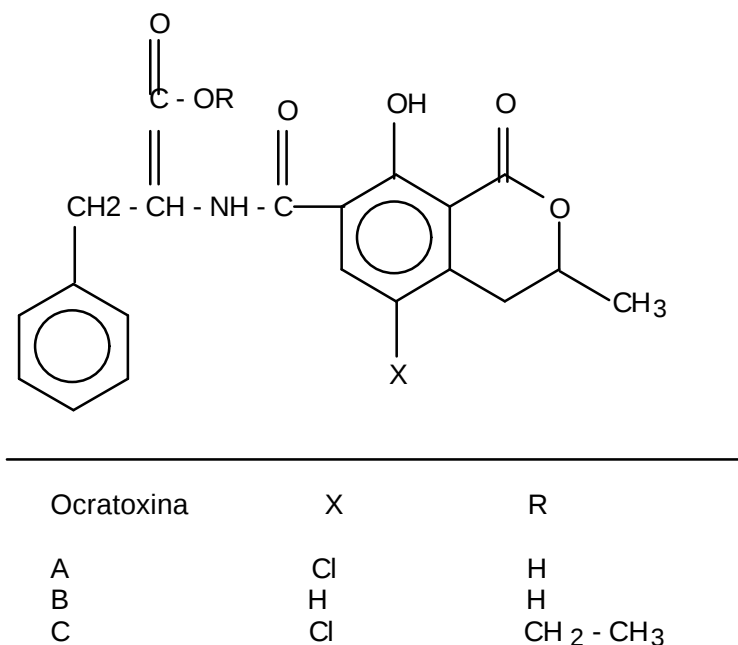


Existen varias alternativas para determinar aflatoxinas ya sea cualitativamente o cuantitativamente. Se puede utilizar en forma cualitativa cromatografía en capa fina después de una extracción con cloroformo y su caracterización con luz ultravioleta. En forma similar se pueden utilizar minicolumnas con fluorosil o bien utilizar instrumentación más especializada como la cromatografía líquida de alta presión. Actualmente se están desarrollando diferentes técnicas inmunológicas la que permiten una gran rapidez analítica. (Barabolak, 1977; Gregory y Mnley, 1981; Haggblom y Casper, 1978; Pons, et al 1973; Romer, et al 1979, Josefsson y Moller, 1980; Shreeve, et al 1975; Trucksess, et al 1977; Velasco, 1972; Velasco y Whitten, 1983).

4.1.2.2. Ocratoxina

Otras toxinas asociadas al género del *Aspergillus*, es la ocratoxina (*Aspergillus ochraceus*), vale resaltar que otro productor del mismo tipo de toxina es el *Penicillium viridicatum*, Figura 4.1.2.2.1). Estos hongos pueden infestar al maíz, cacahuate, arroz, soya, etc. (Josefsson y Moller, 1980).

FIGURA 4.1.2.2.1
Ocratoxina



La toxicidad depende del animal involucrado (Cuadro 4.1.2.2.1). En general se puede asumir que los principales órganos afectados son el hígado (degradación hepática), el riñón (necrosis renal) e intestino delgado (enteritis) (Mirochoa, Pathre, et al 1980).

CUADRO 4.1.2.2.1
Toxicidad aguda de ocratoxina A.
(adaptado de Environmental Health Criteria II, 1979)

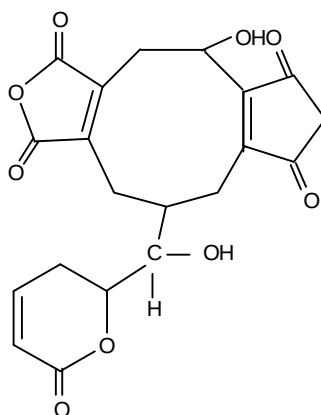
Animal	DL ₅₀ mg/Kg
Pato	0,15
Pollo	3,3 – 3,9
Cabra	3,0
Trucha	4,6
Vaca	13,0
Rata	22,0

4.1.3 Toxinas de *Penicillium*

4.1.3.1. Rubratoxina

Esta micotoxina es producida por *Penicillium rubrum* al igual que *P. purpurogenum*. Entre sus efectos están hemorragias internas, necrosis en hígado y hemorragias en riñón. Aparentemente su ingesta no está asociada a cáncer, pero sí a mutagénesis y teratogénesis en ratas. Se le encuentra como contaminante en maíz y en otros granos (Mirochoa, et al 1980; Figura 4.1.3.1.1).

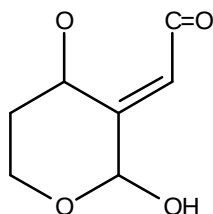
FIGURA 4.1.3.1.1
Rubratoxina B



Esta micotoxina está muy relacionada en la intoxicación del ganado vacuno y cerdos, por consumo de maíz enmohecido o sus productos. Precisamente, de cultivos fluidos de *P. rubrum*, se pudieron aislar dos sustancias casi incoloras con propiedades tóxicas, que se denominaron rubratoxina A y B, presentando un anillo de 9 miembros como estructura central (Figura 4.1.3.1.1). El órgano diana de estas micotoxinas es el hígado, donde causa daños bastante severos. De los cultivos de hongos productores de estas micotoxinas, se ha observado que la rubratoxina B es la que se biosintetiza en mayor proporción (Feuill, 1969).

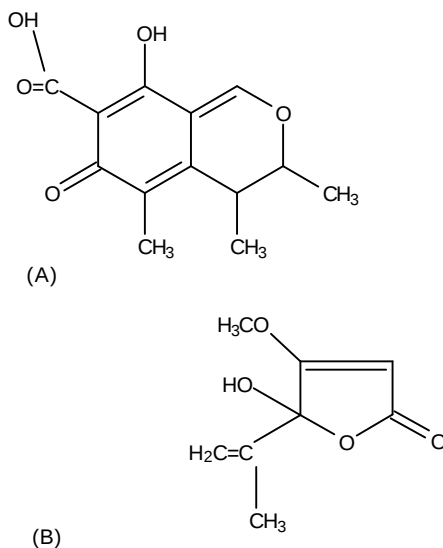
La patulina era conocida como clavacina, claviformina o expansina. Esta puede ser producida no sólo por *Penicillium* (siendo el principal *P. expansum*), sino también por *Aspergillus*, como son *Aspergillus calvatus* y *A. giganteus* (Ciegler, et al 1977). Causa irritación local en los ojos y daños patológicos en varias vísceras. Además es una neurotoxina con efectos cancerígenos, algunos autores le han detectado actividad antimicrobiana. Se le asocia a la putrefacción de manzanas, uvas, plátanos y duraznos (Figura 4.1.3.2.1).

FIGURA 4.1.3.2.1
Patulina



Otras toxinas de *Penicillium* son : a) el ácido penicílico (Figura 4.1.3.2.2), que también es cancerígeno, provocando convulsiones, coma y muerte. Se le ha detectado en maíz, panes, pastas, manzanas y peras. Fue una de las primeras micotoxinas descubiertas; b) la citrinina (Figura 4.1.3.2.2) es una nefrotoxina con propiedades antibióticas, pero es tóxica para ser usada como tal; c) la islanditoxina que es un péptido clorado cancerígeno, puede llegar a inhibir algunas enzimas como adenosiltrifosfatasa de eritrocitos humanos, aldolasa de conejo, deshidrogenasa láctica y alcohol deshidrogenasa. A este péptido si se le elimina el cloro, deja de actuar como cancerígeno (Garza, et al 1977). Su molécula por ser un péptido se le discute en la sección de aminoácidos péptidos y proteínas tóxicas, lo que reafirma la dificultad para tener una clasificación de los tóxicos presentes en alimentos.

FIGURA 4.1.3.2.2
Citrinina (A) y Acido Penicilico (B)



Estudios de patulina y ácido penicílico en alimentos con alto contenido de proteína y bajos en carbohidratos demuestran que no son buenos sustratos para la producción de estas toxinas, probablemente por su interacción con grupos sulfhidrilo (Lieu y Bullerman, 1978).

Ciegler et al, (1977) resaltan la importancia de la interacción de patulina y citrinina cuando ambas están presentes en granos. Esta combinación de micotoxinas se puede representar como un Isoblograma donde se obtienen nuevos valores de DL_{50} basándose en la respuesta acumulativa de los efectos de ambas toxinas.

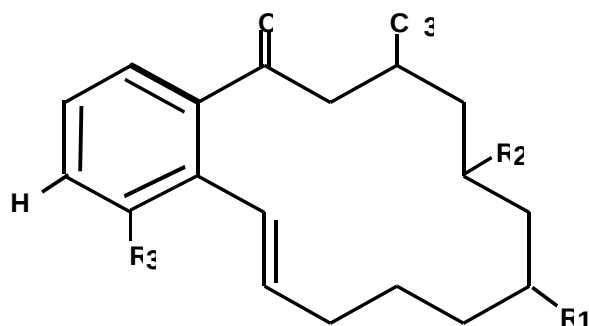
4.1.4 Toxinas de Fusarium

4.1.4.1. Cearalenona

Entre los efectos más importantes producidos por esta micotoxina de *Fusarium* sp. (*F. roseum* o *F. graminearum*) se encuentra la vulvovaginitis de porcino, siendo estos los animales más afectados por ingerir maíz contaminado por cearalenona (Figura 4.1.4.1.1), causando en las hembras un constante “celo” así como una constante leucorrea, el útero se vuelve adematoso y tortuoso, y finalmente los ovarios se atrofian (Christensen y Kaufmann, 1969).

La cearalenona presenta fluorescencia azul-verde cuando se excita con luz UV ($\lambda = 360$ nm). Aunque se han podido aislar varios derivados de la cearalenona de los cultivos fungales (Figura 4.1.4.1.1), hasta el momento, sólo la cearalenona se ha podido detectar como contaminante natural de varios productos alimenticios, en particular de cereales (OPS/OMS, 1983; Feuill, 1969).

FIGURA 4.1.4.1.1
Cearalenona y sus derivados producidos por *Fusarium* sp.



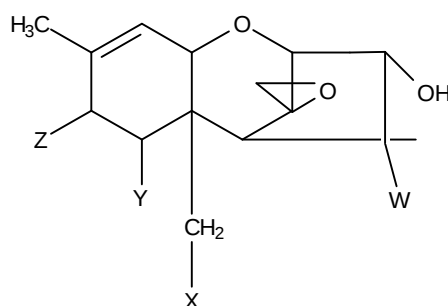
Cearalenona v derivados	R	R	R ₃
Cearalenona	=O	H	H
8' -hidroxicearalenona	=O	OH	H
5' -formilcearalelona	=O	H	CHO
6',8' -dihidroxicearalenona	OH	OH	H
Cearalenol	OH	H	H

La intoxicación en los machos jóvenes aparece como un proceso de “feminización”, ya que los testículos se atrofian y adicionalmente hay un crecimiento de las mamas. En las hembras no se ha observado como una causa de abortos, pero si infertilidad, las crías intoxicadas estarán por abajo del tamaño y peso normal. La toxina presenta una fluorescencia azul verdosa a la luz ultravioleta (Bennett y Shotwell, 1979; Dailey, et al 1980; Mirochoa, et al 1980).

4.1.4.2. Tricotecenos

Son una serie de compuestos (Figura 4.1.4.2.1) producidos por *Fusarium* sp. Entre los más importantes están: deoxinivalenol (*F. roseum*); toxinas T-2 (*F. tricinatum*, *F. solani*, *F. avenaceum*, *F. scirpi*, *F. sporotrichioides*); Diacetoxiscirpenol (*F. equiseti*, *F. tricinatum*, *F. solani*, *F. avenaceum*) y nivalenol (*F. nivale*, *F. episphaeria*, *F. niveum*) (Kinosita y Shikata, 1964).

FIGURA 4.1.4.2.1
Tricotecenos



Tricoteceno	w	x	y	z
Toxina T-2	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-	-H	(CH ₃) ₂ CHCOO-
Diacetoxiscirpenol	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-	-H	-H
Dioxinivalenol	-H ₂	-OH	-OH	=O
Nivalenol	-OH	-OH	-OH	=O

Los efectos tóxicos de los tricotecenos están asociados históricamente al consumo de mijo en Rusia, donde se le dio el nombre de “Aleukia Tóxica Alimentaria” (ATA). Los síntomas iniciales son: irritación (sensación quemante) en la boca, esófago y estómago, resultando en vómitos, diarrea y dolor abdominal. Posteriormente se observa una disminución de leucocitos y linfocitos; complicándose con hemorragias en el pecho, brazos, cara e intestinos, desarrollándose áreas necrosadas en la garganta, para que finalmente se presente la recuperación o muerte del individuo. Por otro lado, los tricotecenos pueden causar dermatitis a excepción del deoxinivalenol, así como degeneración de la médula ósea. (Eppley, 1979; Mirochoa, et al 1980 y Pathre, et al 1979).

En el inicio de la década de los años ochenta surgieron dudas sobre el uso de armas químicas en el sudeste asiático, donde se piensa que la toxina T-2, nivalenol y dioxinivalenol fueron empleados con fines bélicos, conociéndosele como la “Lluvia Amarilla” a esta sospecha. Obviamente esto implica serias repercusiones a nivel internacional sobre política de guerra (Wade, 1981).

4.1.4.3. Fumonisin

Estas toxinas son producidas por *F. moniliforme* en granos y son asociadas a la leucoencefalomalasia equina, con efectos neurotóxicos en el caballo. En humanos se les ha responsabilizado de cáncer en el esófago. La estructura química de la fumonisin B₁ es 2 amino-12,16-dimetil-3,5,10-trihidroxi-14,15 propano 1,2,3 tricarboxiicoseno.

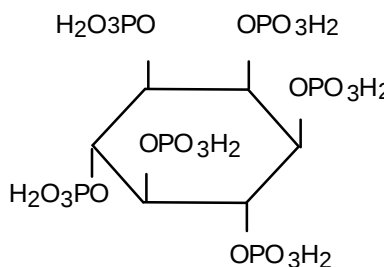
4.1.4.4. Vomitoxina

Otra toxina del género *Fusarium* es la vomitoxina, la cual ocasiona que los cerdos rehúsen ingerir alimentos contaminados con este compuesto. Químicamente es la 3,7,15 trihidroxi - 12,13 - epóxi tricotec 9 - en - 8 - ene. Esta toxina se ha detectado en arroz contaminado con *F. graminearum* (Vesonder, et al 1976).

4.2. Ácido fítico

El ácido fítico se encuentra naturalmente en diferentes alimentos, principalmente en cereales, soya, zanahoria, etc., como un complejo de fitato-mineral-proteína (Prattley, et al 1983), incluso se ha sugerido que también pueden formar complejos con los carbohidratos. Este compuesto decrece la unión de gastroferrina (Fe^{++} , Fe^{+++}), disminuyendo así la absorción del calcio, magnesio, fósforo, zinc y molibdeno en el intestino. Se ha demostrado que el pan integral puede llegar a contener ácido fítico cuando no se usan levaduras para su elaboración, ya que estos organismos poseen fitasas que se encargan de hidrolizar a los grupos fosfato (Committee on Food Protection, 1966; Griffins y Thomas, 1981). Este compuesto puede ser determinado usando una columna intercambiadora de iones (aniones), según lo propone Crosgrave (1980) o bien por el método de Lee y Abendroth (1983) (Figura 4.2.1).

FIGURA 4.2.1
Mioinositol 1,2,3,4,5,6-hexafosfato o Acido Fítico



El ácido fítico es el éster hexafosfórico del ciclohexanol como se observa en la Figura 4.2.1, el cual tiene la capacidad de formar quelatos con iones divalentes como son: calcio, magnesio, zinc, cobre y hierro; así, se ha observado que un gramo de ácido fítico, es capaz de secuestrar irreversiblemente 1 gramo de calcio, por lo que puede estar implicado en una deficiencia mineral, cuando se consumen alimentos con alto contenido de este factor antinutricional, como sucede en algunas variedades de cereales, en donde puede estar a concentraciones de 2 a 5 g/Kg. (Oberleas, 1973).

4.3. Inhibidores de amilasas

Son un tipo de proteínas que se encuentran en el endospermo del trigo, arroz, mijo o cebada. Son lábiles al calor y pueden afectar las α -amilasas salivales, pancreáticas, así como a las bacterianas. El efecto de inhibición se destruye por la acción de enzimas proteolíticas del tracto digestivo, lo cual hace dudoso que tengan un significado antinutricional, ya que alguna vez se habían propuesto como un factor que impedía utilizar a los almidones como fuente energética (Gudiseva-Chandrasekher, et al 1981).

En los alimentos de origen vegetal, se presenta una gran variedad de inhibidores hacia carbohidrasas, y el primer inhibidor de amilasas se obtuvo de un extracto acuoso de trigo. Se ha observado que la fracción proteínica responsable del efecto inhibitorio hacia la α -amilasa, se encuentra en las albúminas con un peso molecular de 24,000 e inhibiendo en una relación 1:1.

En realidad los inhibidores de amilasas han recibido poca atención, y donde se han usado con fines prácticos, es en individuos diabéticos, en forma encapsulada para evitar el ataque de las enzimas digestivas. Sin embargo, en condiciones normales, es necesario inactivar estos factores

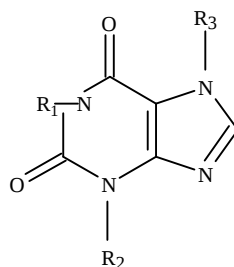
antinutricionales; ya que pueden disminuir significativamente la digestión de polisacáridos. Se han estudiado más estos inhibidores en los cereales; sin embargo, también se ha reportado su presencia en otros alimentos, como son: frijol, lenteja, garbanzo, papa y mango entre otros (Whitaker and Feeney, 1973; Mitjavila, 1990).

Recientemente se caracterizó un inhibidor de α -amilasa presente en maíz (Blanco-Labra e Iturbe-Chiñas, 1981). Este compuesto presentó una inhibición acompetitiva. Se le extrajo con NaCl y se le precipitó con sulfato de amonio. Para estudiar el efecto de inhibición se utilizaron las amilasas de *Tribolium castenum* (insecto que ataca las harinas del maíz) y las de *Sitophilus zeamays* (horador de granos). Se demostró además que inhibe las propias amilasas del maíz durante la germinación.

5. Bebidas estimulantes

El café, té y chocolate poseen compuestos estimulantes del sistema nervioso central, los cuales pertenecen a las xantinas: cafeína, teofilina y teobromina, considerándose relativamente no tóxicos con una estructura química muy semejante entre sí. (Figura 5.1).

FIGURA 5.1
Xantinas estimulantes



Xantina	R1	R2	R3
Cafeína	+	+	+
Teobromina		+	+
Teofilina	+	+	
Paraxantina	+		+

5.1. Cafeína

El uso y consumo de cafeína, tal vez data desde la era paleolítica, ya que está ampliamente distribuida en diferentes plantas, entre las que se encuentran varias de Sudamérica como la guaraná, cola, yoco y mate. Apparently la planta de café fue cultivada en Etiopía (Abisinia) siendo el fruto ingerido como tal, después se le fermentó y finalmente se tuvo como una bebida caliente, llamándola "gahwah" o kahveh en turco, para transformarse posteriormente en café en español y francés y kaffee en alemán (Roberts y Barone, 1983).

El mayor uso de cafeína es como parte de la formulación de las bebidas carbonatadas de "cola", así como en panificación, derivados lácteos, pudines y confitería (Lapedes, 1977). Otros usos están relacionados al tratamiento terapéutico de apnea infantil (suspensión de la respiración), estimulante bronquial y cardíaco, tratamiento del acné, así como en el tratamiento de la migraña.

También se le encuentra en productos farmacéuticos de patente como: analgésicos, diuréticos, control de peso, estimulantes, etc. (Roberts y Barone, 1983).

Una taza de café instantáneo contiene aproximadamente 74 mg de cafeína con un rango estimado de 39-168 mg. Sin embargo, una taza de café percolado posee 83 mg (intervalo 64-124 mg). El té está reportado con una concentración de 27 mg de cafeína promedio; 20 mg por barra de chocolate (de 30 gr). Para bebidas carbonatadas de cola, un valor típico es de 31,7 mg de cafeína por 300 ml de contenido.

La cafeína es un polvo blanco, con sabor amargo siendo sublimado sin que se descomponga térmicamente, soluble en agua, con hidrofobicidad suficiente para atravesar membranas biológicas. Estas características facilitan que sea absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal, distribuyéndose en todo el organismo, incluyendo cerebro, testículos y tejidos fetales. Existe una alta retención de la cafeína ingerida debido a que no es excretada por el riñón, sin embargo ésta se elimina por medio de sus derivados por tres rutas de biotransformación:

- a) Oxidación de los grupos metilenos dando metilxantinas (teofilina, teobromina o paraxantina, Figura 5.1).
- b) Oxidación en la posición 8 de la purina dando como producto al ácido 1, 3, 7 trimetilúrico.
- c) Ruptura hidrolítica de la purina entre la posición 8 y 9 produciendo 6-amino-5 (N-formil-metilamino)-1,3 dimetiluracil (Von Borstel, 1983).

Sin embargo en humanos 70% de la cafeína sigue la ruta de biotransformación a la paraxantina, la cual puede ser posteriormente demetilada. Como es de suponerse, las madres que ingieren café justo antes del parto, hacen que la cafeína sea transferida al recién nacido, el cual puede tardar hasta una semana en eliminarla. Similarmente la cafeína puede ser transferida a los bebés al momento de amamantar.

Resalta el hecho que la teofilina y la paraxantina aparentemente son más activas farmacológicamente que la cafeína, mientras que la teobromina es la de menor potencia. Una taza de café puede retardar el tiempo requerido para que un individuo se duerma, así como servir de estímulo durante los estados de aburrimiento o fatiga, aparentemente también facilita la realización de tareas rutinarias (Li-Chen, et al 1979). Al aumentarse el consumo de cafeína se pasa a un estado de ansiedad, con efectos cardiovasculares, diuresis y un aumento en la secreción gástrica. La toxicidad aguda de la cafeína se observa a niveles de 150 a 200 μ M en plasma, con síntomas de inquietud, excitación, delirios ligeros, tensión muscular, temblores y disturbios cardiovasculares (taquicardia). Concentraciones letales son de 0,5 a 1 mM, lo que equivaldría aproximadamente a 75 tazas de café consumidas en un período de 30 minutos (Von Borstel, 1983).

Por los efectos que causa el consumo actual de cafeína existe una tendencia, para que ésta sea eliminada de la lista de compuestos generalmente reconocidos como seguros (GRAS "Generally Recognized As Safe"). Según la legislación de Estados Unidos de América (Miles, 1983) no esta considerada como un aditivo en bebidas carbonatadas, ya que se parte generalmente de un extracto de las semillas de la planta de Cola. La planta de cola prácticamente contiene una concentración de cafeína al doble que el café (Lapedes, 1977). Por otro lado, se sabe que una gran proporción de los consumidores de estas bebidas son niños y jóvenes, a los cuales se les debe formar conciencia del riesgo que representa el consumo de cafeína, ya que es precisamente esta edad donde se encuentra reportado el mayor consumo de este estimulante (Miles, 1983; Roberts y Barone, 1983).

5.2. Teofilina

El té proviene de las hojas de *Camellia sinesis*. En una taza de té se puede encontrar hasta 60 mg de cafeína, además de otros compuestos en menores cantidades relacionadas a las xantinas como la teobromina. La teofilina es químicamente 1,3-dimetilxantina, encontrándose como un polvo blanco amargo. Es un relajante del músculo liso y posee propiedades diuréticas.

5.3. Teobromina

Químicamente es la 3,7-dimetilxantina. Se encuentra como un polvo blanco y amargo. Se utiliza como diurético y relajante del músculo liso, prácticamente no es estimulante del Sistema Nervioso Central, por esta propiedad se le prefiere muchas veces como medicamento en edemas cardíacos, así como en la angina de pecho a una dosis de 500 mg (Claus, et al 1973).

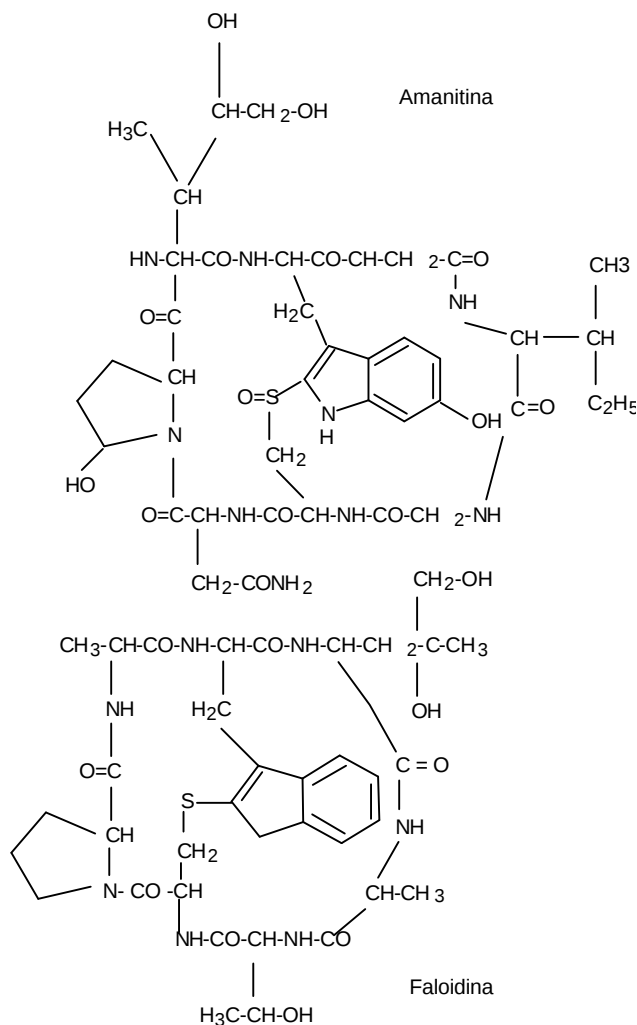
6. Péptidos y proteínas tóxicas

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*. En este inciso no se discutirá de inhibidores enzimáticos ni lectinas, ya que estas fueron tratadas en incisos previos (3.3, 3.4 y 4.3).

6.1. 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) (Figura 6.1.1).

FIGURA 6.1.1.
Amanitina y Faloidina



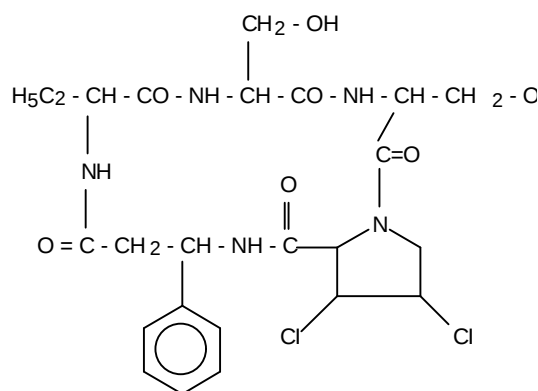
La DL_{50} para la falotoxina, es de 0,3 mg/kg. Si se extrapola a un ser humano (70 kg) sería suficiente ingerir 200 g de hongo (*Amanita phalloides*) para causar la muerte ya que el contenido de la toxina es 10-15 mg/100 g por material fresco. Las amatoxinas actúan lentamente, no importa cuan elevada 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 acomoden en un sitio simétrico en la polimerasa o bien en el complejo DNA-RNA-polimerasa (Litten, 1975).

6.2. Islanditoxina

Esta toxina proviene del *Penicillium islandicum* que se encuentra asociado al arroz mohoso (Rieman, 1969). La islanditoxina es responsable de hepatocarcinomas. La DL_{50} por vía intravenosa en rata es de 338 μ g/kg. Es una molécula cíclica que contiene cloro, él cual si se elimina, pierde su toxicidad (Lindner, 1978) (Figura 6.2.1).

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 está contaminado con estos hongos, es debido a otros pigmentos, de los cuales algunos tienen cierta toxicidad, como es el caso de la islandotoxina (Feuell, 1969).

FIGURA 6.2.1
Islanditoxina



6.3. 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 6.3.1), ya que son suficientes de 2 a 10 µg 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).

CUADRO 6.3.1 Propiedades de las diferentes toxinas botulínicas (Adaptado de Shone, 1987)

TIPO	NEUROTOXINA PM x 10 ³	SUBUNIDAD H PM X 10 ³	SUBUNIDAD L PM X 10 ³	TOXICIDAD ESPECIFICA DL ₅₀ /mg	PUENTES DISULFURO INTERCADENA
A	145	95-97	55	1.5-2 x 10 ⁸	+
B	155-170	101-104	51-59	1-2 x 10 ⁸	+
C ₁	141-144	92-98	52-53	2.2-8.8 x 10 ⁷	+
C ₂	160	105	55	2.2 x 10 ⁴	—
D	140	85	55	1.1 x 10 ⁸	+
E	147-150	102	50	2 x 10 ⁷	+
F	155	105	56	2 x 10 ⁷	+
G	150	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado.

Toxicidad específica = DL₅₀ (vía intraperitoneal en ratón)/ mg de proteína

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 6.3.1. 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 6.3.1 (Shone, 1987; Hans-Jürgen, 1981).

Para la neurotoxina 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 este 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, como se puede observar de la Figura 6.3.1 (Shone, 1987).

FIGURA 6.3.1
Características estructurales de la toxina butolínica

Tipo	Proteólisis	Especie sensible
A	+	Humanos
B	+	Humanos
B	-	Humanos
C	-	Animales (aves)
D	-	Animales (aves)
E (mar)	-	Humanos
F	+	Humanos
F	-	Humanos
G	+	?

El botulismo es un problema conocido desde hace más de 1000 años relacionándosele 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 (Pflug y Odluag, 1978, Cuadro 6.3.2).

CUADRO 6.3.2
Incidencia de botulismo en productos enlatados

Enlatado a nivel casero						Enlatado a nivel industrial			
Producto	1889 a 1919	1920 a 1939	1940 a 1959	1960 a 1975	1992	1889 a 1919	1920 a 1939	1940 a 1959	1960 a 1975
Frijol	13	72	25	14		3			
Maíz	6	31	20	3		1			
Betabel	1	16	25	7		1	1		
Espárrago	4	8	12						
Pimentón		8	7	12					
Espinaca	2	8	9				9		1
Aceituna	1	3	3	1			4	7	
Hongos		3	5	6				1	
Chícharo		7	5						
Higo		5	6	2					
Cárnicos	4	9	7	1		2	1	1	2
Pescado		12	6	5	1	1	6		1
Varios, pH> 4,5	3	15	23	9		4	6	1	4
Tomate		7	6	4		1			
Varios pH< 4,5	5	3	6	3					1
Suma	39	207	165	67	1	17	30	3	9
Subtotal	479					59			
TOTAL						538			

La inactivación de la toxina se logra principalmente por tratamiento térmico. Es entonces, necesario determinar las condiciones mínimas de tiempo y temperatura que preserven nutricional y sensorialmente al alimento y que destruyan a este tóxico. Aparentemente, sigue una inactivación exponencial en sus tiempos iniciales pero en tiempos prologados tiende a ser asintótica. Se recomienda un tratamiento mínimo de 20 minutos a 79°C para la inactivación de 1×10^5 DL₅₀ de ratón de toxinas botulínicas tipos A, B, E y F para alimentos de baja acidez, lo cual debe entenderse como aquellos productos cuyo pH es superior al 4.6 (Woodborn, et al 1979; Woolford y Schartz, 1978). Un tratamiento similar para pastas (pH 6,05 a 77°C, 3 minutos para inactivar $7,5 \times 10^3$ DL₅₀ de ratón), es recomendado por Bradshaw, et al 1939. Vahabzadeh, et al (1983) estudiaron al grupo hemo o a alguno de sus derivados como inhibidores del *Cl. botulinum*, observando que el nitrito, el EDTA o la mioglobina nitrosilada tenían un efecto antibotulínico, sin embargo el uso de EDTA no está permitido para este fin en alimentos, pero se le puede aplicar como secuestrante de iones (por ejemplo cobre) para disminuir la posibilidad de que en alimentos se desarrollen procesos oxidativos.

6.4. Toxinas de *Stafilococcus. sp*

Estas toxinas son altamente resistentes al calor durante la cocción. Su efecto emético (vómito) se presenta a concentraciones de 5 µg 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 aún 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 Schlievrt en 1980 (Schlievrt, 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.

6.5. 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 aglutinización 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 $10^0 - 10^5$.

6.6. Diferenciación entre infección e intoxicación

Se requiere diferenciar entre infecciones e intoxicaciones por microorganismos. En el primer caso se refiere a la presencia de un número elevado de células viables, ocasionando diferentes alteraciones en los seres superiores vivos, como ejemplo se puede citar a la presencia de *Escherichia coli*, *Shigella* y *Campylobacter*. El *Campylobacter* puede infectar al humano a través de alimentos de origen animal como aves sin cocinar y leche sin pasteurizar (Kwiatk, et al 1990).

Listeria monocytogenes es otro microorganismo del cual no se tenía suficiente información respecto a su potencial toxicológico, sino hasta que surgió como la enfermedad de los legionarios, en donde se le asoció a productos lácteos mal procesados. En general está ampliamente distribuida en la naturaleza, se le ha aislado de quesos, leche fresca, col agria, lodo, tierra,

drenajes, animales (salvajes y domésticos o mascotas), agua, productos cárnicos (pescado). Entre las fuentes potenciales de contaminación se encuentran rastros por las condiciones propias de los mismos. Por lo general, cuando está presente en alimentos no representa ningún problema ya que es inhibida o sobrepasado por la presencia de otros microorganismos, de hecho esta es una de las causas por las cuales es difícil su aislamiento e identificación, por lo cual se tiene que recurrir a técnicas de enriquecimiento selectivo y de inhibición de bacterias competitivas, aumentando la sensibilidad de detección por técnicas inmunológicas (Fernandez – Garyzabal y Genigorgis, 1990; Boyle, et al 1990 y Miller, et al 1997). Otro microorganismo que se le considera como un riesgo crítico en la evaluación de la seguridad de los procesos de alimentos (Análisis de Riesgos y Control de Puntos Críticos, HACCP) es *E. coli O157:H7*, la cual ha sido responsable de la muerte de cuatro infantes por ingerir hamburguesas contaminadas con este microorganismo (Mermelstein, 1996). Otra enfermedad con problemas similares es la Hepatitis A, de origen viral la cual es transmitida por malas prácticas de higiene y de origen fecal, su efecto potencial en adultos es daño permanente al hígado (Cliver, 1997).

7. 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 esta 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-hidroxi-pipecólico (Fowden et al, 1967;Thompson et al, 1969; Bell, 1980). En la Fig. 7.1, se ilustran algunos de los aminoácidos no proteínicos tóxicos, que se encuentran presentes en algunas plantas superiores, donde su potencial tóxico dependerá de la dosis ingerida. La toxicidad de algunos de ellos, se discutirá en forma particular posteriormente.

Figura 7.1
Algunos aminoácidos no proteínicos tóxicos

Ac. α,γ-diaminobutírico	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Neurolatirógeno
3,4 dihidroxifenilalanina (DOPA)	$\begin{array}{c} \text{HO} \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{HO} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Favismo (anemia hemolítica)
Canavanina	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Citotóxico
Acido djenkólico	$\begin{array}{c} \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \text{NH}_2 \\ \\ \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Nefrotóxico
Mimosina	$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{HO} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Bociogénico
Hipoglicina A	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \quad \quad \qquad \qquad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Hipoglicemiante
β-aminopropionitrilo	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CN} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Osteolatirógeno

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 compuesto 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 nutrientes hidrosolubles, por que es necesario, aplicar un método específico para cada material en particular (Liener, 1975; Bell, 1980; Lucas et al, 1988).

7.1. 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 7.1.1 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 7.1.1
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 7.1.1 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):

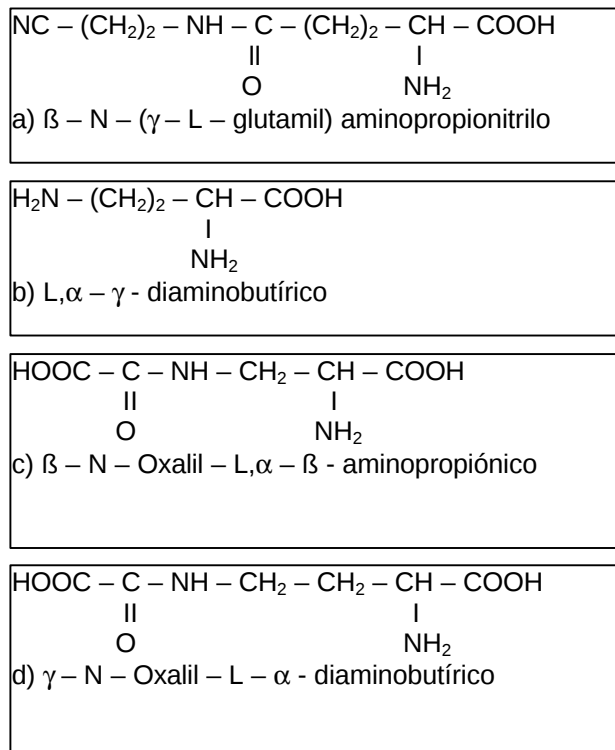
a) β -N-(γ -L-glutamino) aminopropionitrilo (Figura 7.1.1). Produce anomalías en el esqueleto, efecto que no pertenece a los síntomas clásicos de los demás aminoácidos neurotóxicos. El padecimiento que causa es conocido como Osteolatirismo. Aparentemente su efecto es inhibir los enlaces de las cadenas de colágena y elastina, lo cual resulta en músculos débiles y fragilidad en las paredes de los capilares sanguíneos.

b) 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.

c) β -N-oxalil-L- α - β -aminopropiónico, produce problemas neurotóxicos, causa parálisis en las extremidades.

d) γ -N-oxalil-L- α - β -diaminobutírico. Con efectos similares a los anteriores.

FIGURA 7.1.1
Aminoácidos que causan Latirismo



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).

Se han hecho intentos para la remoción de los tóxicos de la semilla de almorta (*Lathyrus sativus*); dentro de los que destacan los siguientes:

- 1).- Cocimiento de las semillas en abundante agua, y drenado del exceso de agua de cocción.
- 2).- Remojo de la vaina toda la noche; al día siguiente someter a cocción y eliminar el agua de cocimiento.
- 3).- Remojo de las semillas toda la noche, al día siguiente en agua caliente descascararlas y posteriormente cocerlas.

Hasta el momento, el método que ha presentado los mejores resultados, consiste en dejar en remojo las semillas toda la noche y al día siguiente quitarles la cáscara con agua caliente, y por último someterlas a un cocimiento en agua a ebullición por 30 minutos como mínimo. Este último método remueve la mayor cantidad de latirógenicos y precisamente en la actualidad se está tratando de introducir un concentrado proteínico de almorta libre de tóxicos en la India, el cual tiene un alto contenido de lisina, que se puede complementar adecuadamente con los cereales. Adicionalmente, Padmanuban et al, han tostado semillas de almorta a 150°C por 20 minutos, con el resultado de un 85% de destrucción de los neurotóxicos; sin embargo, al parecer hay problemas de palatabilidad y disminución del valor nutritivo (Gopalan, 1975; Mohan et al, 1966; Liener, 1975).

7.2. Selenoaminoácidos

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 (Figura 7.2.1). 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 7.2.2), siendo citotóxico para las células foliculares del cabello. Los efectos tóxicos muchas veces pueden tratarse con L-cisteína.

FIGURA 7.2.1
Selenocisteína, selenocistina y selenometionina

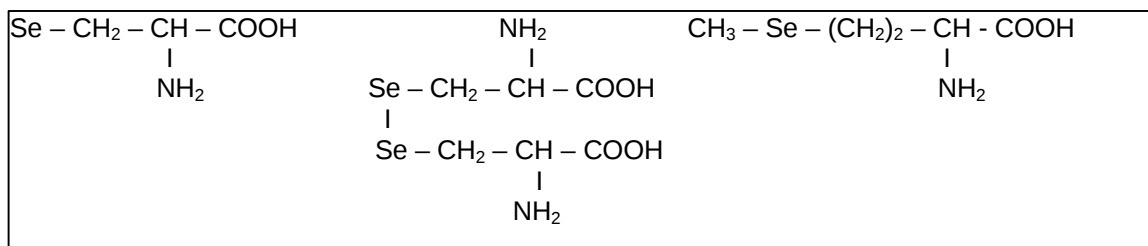
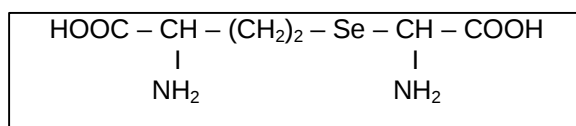


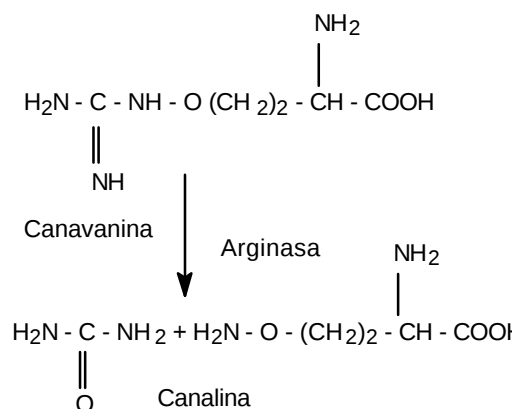
FIGURA 7.2.2
Selenocistationina



7.3. 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 7.3.1). La canalina aparentemente puede unirse al piridoxal fosfato, interfiriendo de esta manera con las enzimas que requieren de este cofactor (Rosenthal, 1981).

FIGURA 7.3.1
Formación de canalina a partir de canavanina

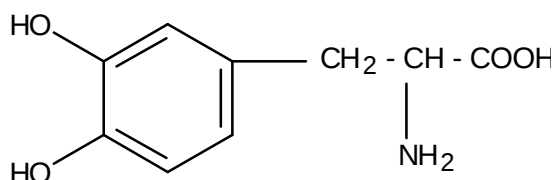


La canavanina se considera un aminoácido tóxico, debido que funciona como antagonista de la arginina, y al parecer se encuentra ampliamente distribuida en semillas de leguminosas, en concentraciones que puede llegar al 10% en base seca (Bell, 1976; Sotelo et al, 1986).

7.4. 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 (Figura 7.4.1).

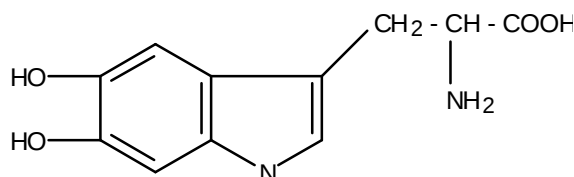
FIGURA 7.4.1
L - Dopa



7.5. 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 (Figura 7.5.1).

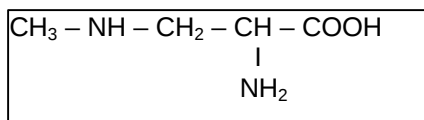
FIGURA 7.5.1
Hidroxi - L - Triptófano



7.6. α -Amino- β -metilamino propiónico

Se encuentra presente en las cicadas, produciendo parálisis en las extremidades (Figura 7.6.1).

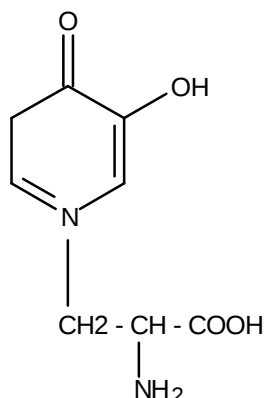
FIGURA 7.6.1
 α - amino, β - metil amino propiónico



7.7. 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 interaccionar 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) (Figura 7.7.1).

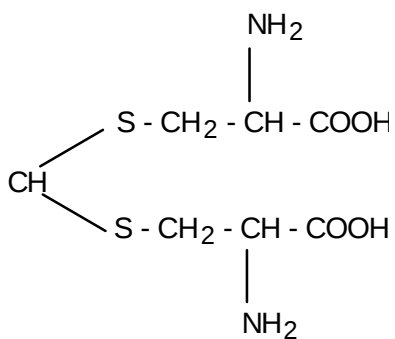
FIGURA 7.7.1
Mimosina



7.8. 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 (Figura 7.8.1).

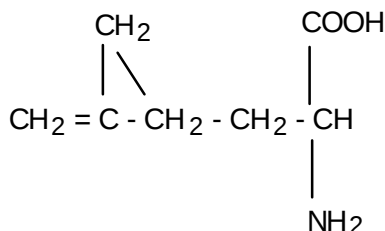
FIGURA 7.8.1
Acido djenkólico



7.9. Hipoglicina A

La fruta de la planta *Blighia sapida*, consumida hervida o frita en Jamaica y Nigeria, contiene hipoglicina A (α -amino- β -metileneciclopropanil 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 (Figura 7.9.1).

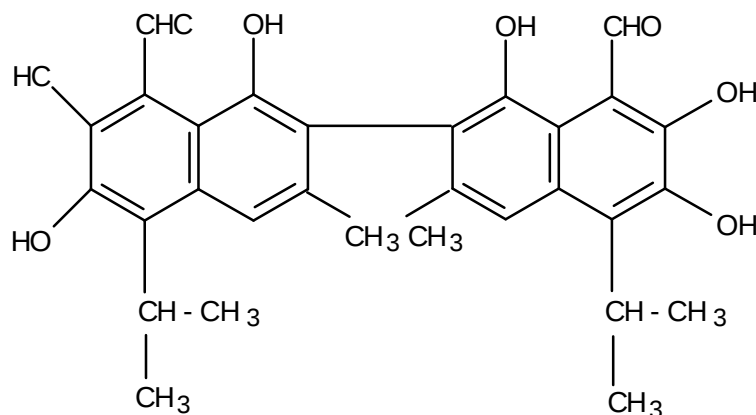
FIGURA 7.9.1
Hipoglicina A



8. 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.

Figura 8.1
Gosipol



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 a la 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 esta asociado a la enfermedad de Chagas (Motamat, et al 1982).

9. Capsaicina

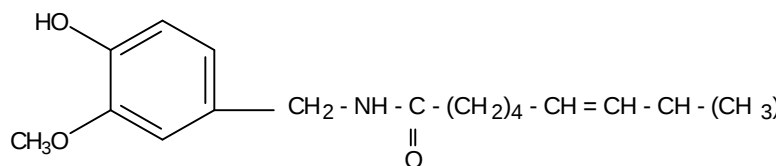
A este compuesto se le asocia la sensación pungente de los chiles, donde se presenta a niveles del 0,14 al 0,22%. Se encuentra principalmente en el pericarpio, sin embargo, se cree que en las semillas se acumula por difusión (Cuadro 9.1).

CUADRO 9.1
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	-	-
Ancho	México	-	-
Habanero	México	-	-
Nigeriano	Nigeria	-	0,6
Paprika húngara	Hungría	-	0,00 - 0,3
Pimentón rojo	México/USA	-	0,25 - 0,45
Etiopie	Etiopía	-	0,35
Turco	Turquía	-	0,083
India	India	-	1,05 - 1,59 (0,6 - 1,86)

Es soluble en disolventes orgánicos e insoluble en agua (Figura 9.1). 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.

FIGURA 9.1
Capsaicina



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).

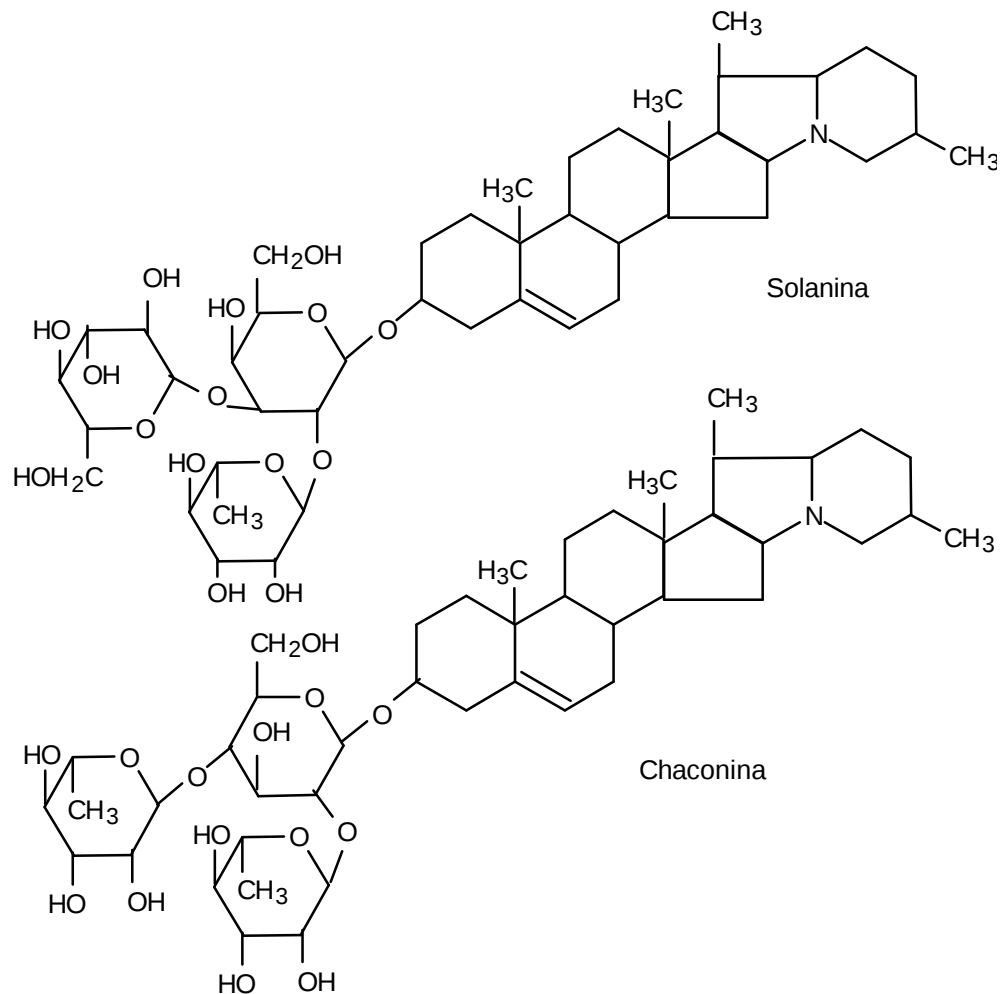
Respecto a su biosíntesis, se ha sugerido a la fenilalanina y tirosina como precursores. La parte aromática se piensa que es formada por vía ácido cinámico hidroxilado. La vainillilamida es el precursor más directo (Maga, 1975).

10. Solanina y Chaconina

Las papas inmaduras presentan glicoalcaloides (solanina y chaconina) 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 DL_{50} 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) (Figura 10.1).

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).

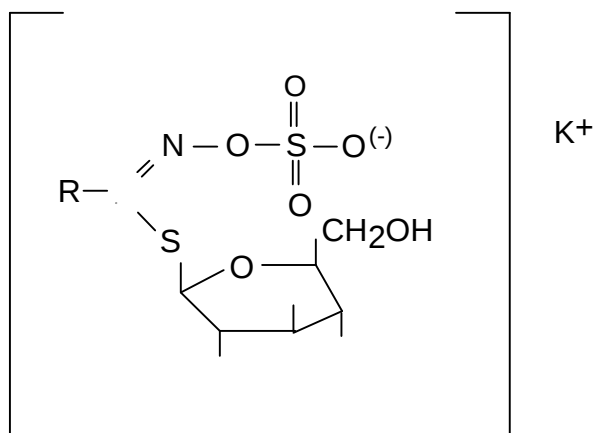
FIGURA 10.1
Solanina y Chaconina



11. Sustancias bociogénicas

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 I_2 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.), la fórmula general del glucosinolato se ilustra en la figura 11.1.

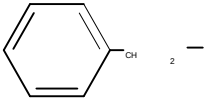
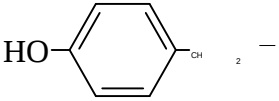
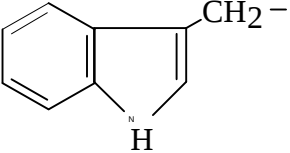
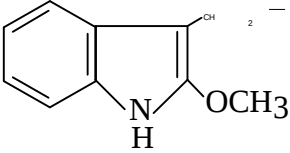
FIGURA 11.1
Estructura general de un glucosinolato



La actividad antitiroidea de algunos alimentos fue descubierta a raíz de las observaciones accidentales sobre el peso de la tiroides en conejos sometidos a un régimen rico en hojas de col; así, el primer tioglucósido que se aisló fue la “Sinigrina”. Desde el punto de vista químico, estos compuestos son glucósidos, pero tienen la particularidad de que la unión a la parte aglucón es a través de un átomo de azufre, por lo que generalmente el azúcar es la β -D-tioglucosa, la cual se une al radical tihidroxamato-O-sulfonato, como se observa en la Figura 11.1 (Haeney y Fenwick, 1987).

Comunmente estos compuestos se encuentran en las plantas que los contienen en forma de sus sales respectivas, principalmente como sales de potasio. Aunque en un principio los nombres asignados a estos productos se basaron en la especie de los cuales eran aislados, como ejemplo tenemos el caso de la “Sinigrina” que proviene del nombre científico de la mostaza negra (*Brassica nigra*); en la actualidad se está aceptando la nomenclatura propuesta por Ettlinger y Dated (1961), que consiste en usar como prefijo la descripción química del radical (R), y a continuación designar la palabra “Glucosinolato” (Cuadro 11.1); Así tenemos que a la “Sinigrina” le corresponde el siguiente nombre sistemático: 2-propenil-glucosinolato (Haeney y Fenwick, 1987; Daun y McGregor, 1991).

CUADRO 11.1
Radical estructural para definir el nombre sistemático de
algunos glucosinolatos

PREFIJO DEL NOMBRE SISTEMATICO	ESTRUCTURA DEL GRUPO R	NOMBRE TRIVIAL
2-Propenil	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	SINIGRINA
3-Butenil	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	GLUCONAPINA
2(R)-Hidroxi-3-butenil	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	PROGOITRINA
2-Hidroxi-4-pentinil	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	GLUCONAPOLEIFERINA
3-Tiometil-propil	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	GLUCOIBERVERINA
4-Tiometil-butil	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	GLUCOERUCINA
Bencil		GLUCOTROPAELINA
p-Hidroxibencil		SINALBINA
3-Metil-indolil		GLUCOBRASSICINA
2-Metoxi-3metil-indolil		NEOBLUCOBRASSICINA

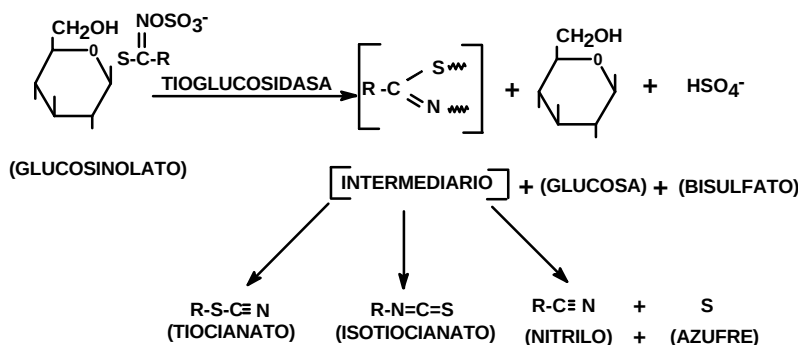
Este tipo de compuestos con actividad anti-tiroidal, se pueden presentar en algunos alimentos de origen vegetal, y como mencionamos en un principio son particulares del género *Brassica*; sin embargo, otra característica de estos compuestos, es que en la planta que los contiene, se pueden encontrar varios tipos a la vez, o sea que no hay un determinado glucosinolato que asocie a cada especie. Lo anterior se puede observar en el Cuadro 11.2, en donde se nos presentan algunos ejemplos de plantas que contienen estos tóxicos, cuyos valores están expresados en µg de glucosinolatos/g de material fresco (Haeney y Fenwick, 1987).

CUADRO 11.2
Contenido de glucosinolatos en algunos alimentos

CONTENIDO DE GLUCOSINOLATOS EN ALGUNAS HORTALIZAS								
ALIMENTO	A	B	C	D	E	F	G	TOTAL
Col-blanca	35-590	0-28	-	23- 890	0-144	8- 83	45- 631	420-1,560
Col-Savoy	125-646	10-53	-	70-1,290	1- 40	24-126	300- 971	1,210-2,960
Col-roja	6-102	14-64	-	22- 143	150-390	-	155- 330	-
Col de bruselas	11-1,560	30-500	-	-	-	40-990	220-1,110	600-3,900
Coliflor	10-627	0-28	0-295	6- 419	-	0-101	73- 789	610-1,140
EXPRESADO EN µg/g de Alimento Fresco				D = 3-metil-sulfinil-propil-glucosinolato				
A = 2-propenil-glucosinolato				E = 4-metil-sulfinil-butil-glucosinolato				
B = 3-butenil-glucosinolato				F = 2-hidroxi-3-butenil-glucosinolato				
C = 3-metil-tiopropil-glucosinolato				G = 3-indolil-metil-glucosinolato				

Los glucosinolatos se encuentran en forma natural en diferentes plantas, de igual manera se presentan con la enzima que los puede hidrolizar. La actividad enzimática se lleva a cabo hasta que haya una pérdida de la integridad de los tejidos, de tal forma que los sustratos y enzima entren en contacto. La enzima responsable de esta acción es la "Mirosinasa", que corresponde a una tioglicosidosa, la cual con un tratamiento térmico se inactiva. Precisamente en la Figura 11.2, tenemos en forma esquemática el proceso de hidrólisis de los glucosinolatos, en donde se manifiesta que se pueden obtener varios productos, lo cual dependerá de las condiciones de hidrólisis y del tipo de glucosinolato (Van Ettn y Wolff, 1973; Daun y McGregor, 1991).

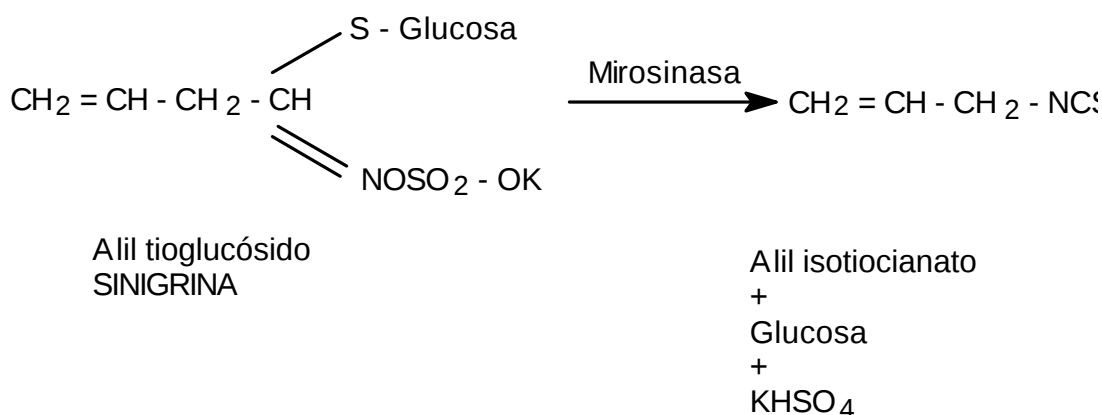
FIGURA 11.2
Hidrolisis general de un glucosinolato



De acuerdo al esquema anterior, las condiciones de hidrólisis, así como la estructura del glucosinolato, son de vital importancia en la obtención de los diferentes productos de la hidrólisis enzimática. Por consiguiente su efecto tóxico también depende de la anterior circunstancia; así se ha observado que tanto los isotiocianatos como tiocianatos tiene un efecto bociogénico indirecto, en tanto que sí el isotiocianato se transforma a derivados de la "Oxazolidin-2-tionas", se obtienen productos que se denominan como bociogénicos directos. Lo anterior se refiere a que en el caso de los primeros, se ha observado que con la suplentación de la dieta con yodo se puede sobreponer el problema; en tanto que para los segundos, para disminuir el efecto dañino de estos compuestos, es necesario la administración de las hormonas tiroideas (Daun y McGregor, 1991; Haeney y Fenwick, 1987).

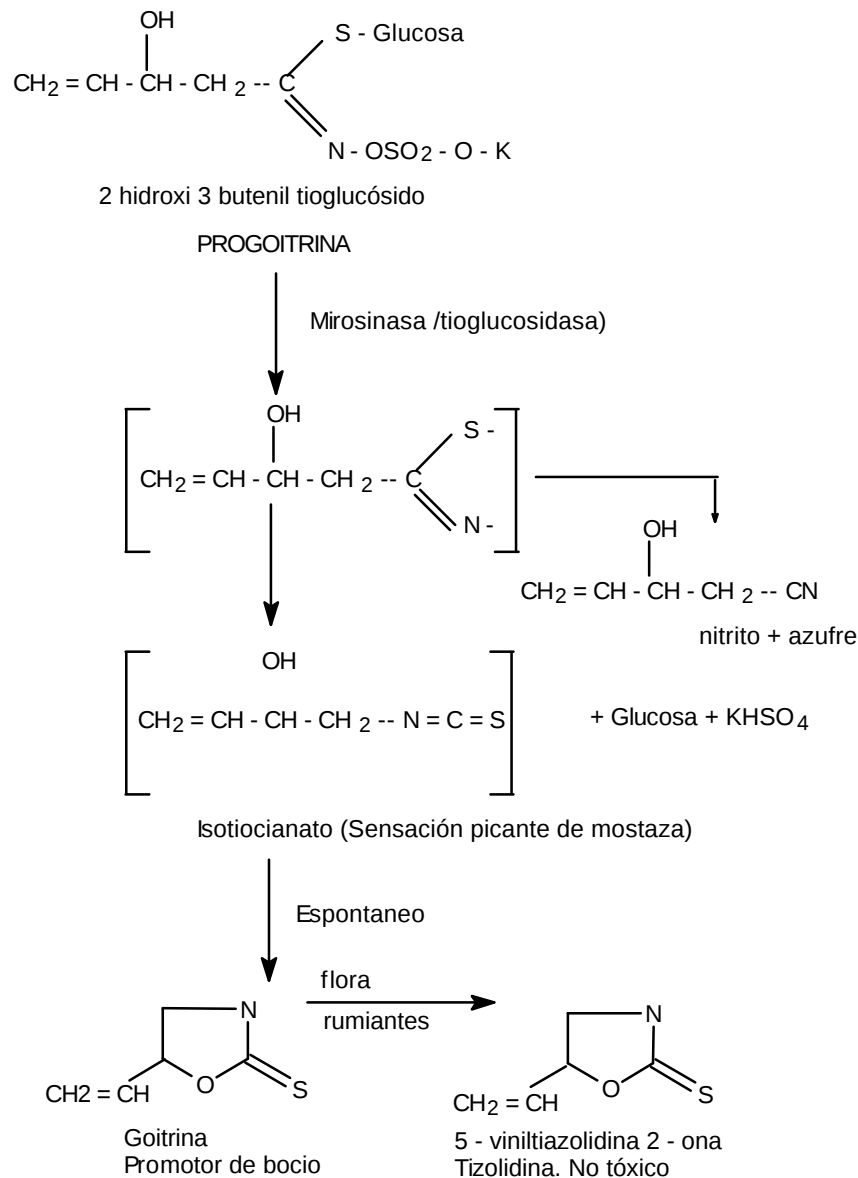
Los promotores del bocio son químicamente: isotiocianatos y oxazolidinationas, siendo liberados por β -tioglucosidasas (tioglucósido glucohidrolasa); como ejemplo está la mirosinasa, esta enzima actúan cuando se macera o se humedecen las semillas (Olsen y Sorensen, 1980). En la mostaza, las mirosinasa actúan en la sinigrina formando alilisotiocianato, al cual se le conoce también como "aceite de mostaza", es volátil, soluble y pungente, siendo éste un promotor de bocio (Figura 11.3).

FIGURA 11.3
Formación enzimática de alilisotiocianato



El mecanismo de acción de una tioglucosidasa sobre los glucosinolatos que tengan una estructura como la progoitrina, es de suma importancia y se ilustra en la Figura 11.4, donde se forma el compuesto promotor de bocio (goitrina). La goitrina es químicamente 5-viniloxazolidina 2-tiona, e impide la síntesis de compuestos orgánicos con yodo en la glándula tiroides (Haeney y Fenwick, 1987; Van Ettn y Wolff, 1973). Para que se formen las "Oxazolidin-2-tionas", es necesario la presencia del grupo OH en la posición 2 de la cadena alifática, como se muestra para el caso de la progoitrina (Figura 11.4)

FIGURA 11.4
Formación enzimática de goitrina



Aunque se le ha dado mayor importancia a los agentes bociogénicos que se forman en la hidrólisis de los glucosinolatos, en la actualidad la investigación se está dirigiendo a los nitrilos que se pueden formar; Ya que de pruebas *in vitro* y bioensayos en animales de experimentación, estos compuestos han mostrado ser relativamente más tóxicos que los isotiocianatos y tiocianatos respectivos (Haeney y Fenwick, 1987).

La identificación de estos compuestos cuando sólo se quiere saber el contenido total, es relativamente sencilla, ya que como podemos ver de la Figura 11.2, se produce glucosa y el ion bisulfato (HSO₄) en una relación estequiométrica. En base a lo anterior se han desarrollado métodos para determinar el contenido de glucosa después de una hidrólisis específica, y

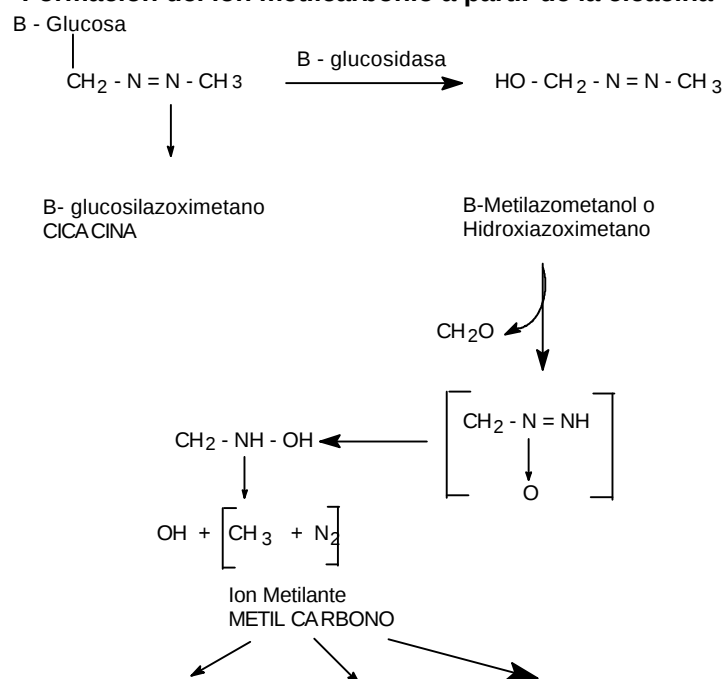
posteriormente este azúcar determinarlo espectrofotométricamente; para el caso de determinar el ion bisulfato, se puede realizar por una titulación potenciométrica, después de una adecuada purificación de sustancias que pueden interferir. En ambos casos, aunque se sabe que el tipo de glucosinolatos no es único, lo que se acostumbra es usar un P.M. promedio (PM=400) para relacionar estequiométricamente el contenido de glucosa o bisulfato y poder expresar el resultado en términos de glucosinolatos totales (Daun y McGregor, 1991; Haeney y Fenwick, 1988; Palmieri et al, 1986; Van Etten et al, 1974). Cuando lo que se desea es determinar los glucosinolatos en forma particular, lo utilizado ya que muchos compuestos son volátiles, es el uso de la cromatografía de gases (GC) en la cual se preparan los correspondientes trimetilsilil-derivados. Actualmente se están implementando metodología en base a la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); sin embargo, en ambos métodos, una limitante es la poca disponibilidad de los estándares (Daun y McGregor, 1991; Haeney y Fenwick, 1987).

El uso directo como alimento de las semillas del género *Brassica* es restringido, debido a su contenido de tioglucósidos, no obstante su alto contenido de proteína y grasa (Nugon-Baudon et al, 1990; Haeney y Fenwick, 1987). Estos compuestos cuando se someten a hidrólisis son bociogénicos o bien actúan como inhibidores del crecimiento, por lo cual se recomienda procesos que los elimine de los alimentos. La toxicidad de los glucósidos se puede reducir por calor húmedo o extracción con agua caliente, bases o acetona (Croft, 1979). El proceso de destoxificación de este tipo de sustancias del material que los contiene, hasta el momento es poco práctico; ya que aunque el efecto tóxico se manifiesta por la parte aglucón, y consecuentemente se debe de efectuar la hidrólisis previamente, la inactivación de la enzima es relativamente sencilla, mencionándose que a una temperatura de 90°C por 15 minutos, es más que suficiente. Sin embargo, se ha demostrado que los animales domésticos y el propio hombre en su flora normal intestinal, tiene la capacidad de hidrolisar los glucosinolatos, por lo que el tratamiento térmico de los alimentos que contienen este tipo de sustancias, no es un método suficientemente seguro (Nugon-Baudon et al, 1990). Para las harinas de oleaginosas de crucíferas como la colza, y que se destinan para alimentación animal, se ha propuesto un método de extracción, usando una mezcla de acetona:Agua en frío, la harina así tratada, deja un concentrado proteínico libre de compuestos bociogénicos y de nitrilos (Haeney y Fenwick, 1987; Melcion y Van der Poel; 1993). Para el caso de las especies de Crucíferas destinadas a la alimentación humana, el procedimiento que ha funcionado, es a través del mejoramiento genético, con el cual se han obtenido variedades con un contenido significativamente bajo de glucosinolatos. En el caso de oleaginosas, se logra un bajo contenido del ácido erúico (Withers y O'Donnell, 1994). No obstante, estas variedades mejoradas tienen el problema de que son más sensibles al ataque de plagas. La presencia de glucosinolatos en diversos productos alimenticios, da una idea de la distribución de este problema, ya que ha sido reportada en productos como la col agria (Daxenbichler, et al 1980).

12. Cicacina

Las cicadas (*Cycas circinalis*) se usan como un complemento alimenticio en regiones subtropicales. Se consumen en Filipinas, Japón e Indonesia. Entre los alimentos preparados a partir de esta planta se encuentra el misocicada y una bebida fermentada que es el Shochu, actualmente su uso se ha incrementado utilizándose el tallo y las hojas de la planta. Estas plantas poseen cicacina (β -glucosilazoximetano), que al hidrolizarse por β -glucosidasas (presentes en microorganismos o plantas) forma el metilazoximetano (MAM); al biotransformarse produce cáncer principalmente en hígado y riñón. La parte interesante de la cicacina es que al descomponerse (Figura 12.1), forma compuestos intermedios igual a los que provienen por la degradación de nitrosaminas, como es el ion metil carbonio.

FIGURA 12.1
Formación del ion metilcarbonio a partir de la cicacina



El efecto final del ion metil carbonio es el metilar al DNA, probablemente a un nivel de: guanina (N-7) o citosina (N-3). También puede actuar en proteínas, interaccionando con histidina y cisteína (Likinsky, et al 1968; Royers, 1974).

Las nitrosaminas pueden formarse químicamente al pH del estómago (aproximadamente uno) a partir de aminas secundarias y nitratos o nitritos que se encuentran naturalmente en los alimentos. La formación de dimetilnitrosamina en pescados es favorecida por el uso de nitratos para su conservación. Vale resaltar que en este último caso, la formación de nitrosaminas, se debe a tóxicos generados por la elaboración de alimentos, pero también se les puede detectar en procesos biológicos. Un caso más serio, se presenta en tocinos y jamones, donde se usan nitratos y nitritos para la fijación de su color característico. El problema de nitrosaminas se acentúa al freír tocino, formando nitrosopirrolidina (Pensabene, et al 1974; Royers, 1974). El problema real de formación de nitrosaminas radica en que son cancerígenos potenciales en los tractos digestivos, urinario y respiratorio (Shirley, 1975), así como teratogénicos o mutagénicos (Wolff y Wasserman, 1972).

13. 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 como las que se presentan en el Cuadro 13.1.

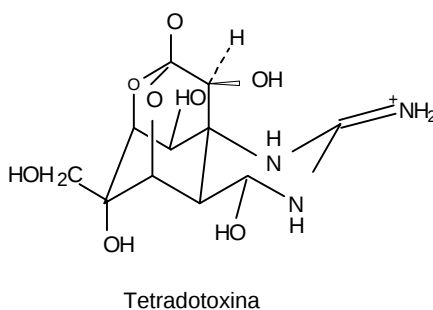
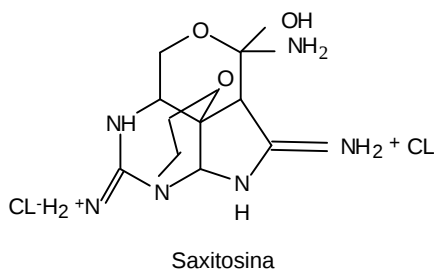
CUADRO 13.1
Intoxicaciones de origen marino

PROBLEMA	ALIMENTO	MICROORGANISMOS	OBSERVACIONES
Histamina	Peces <i>Scombroide</i> (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>Ptchodiscus 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 forti</i> , <i>D. acuminata</i> (Chile, países nórdicos, Japón)	Problemas gastrointestinales

13.1. 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 (Figura 13.1.1).

FIGURA 13.1.1
Saxitoxina y tetradoxina



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.).

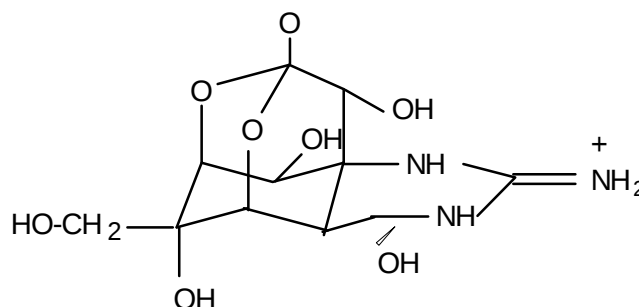
Una de las toxinas responsables de este tipo de intoxicación es la Saxitoxina, su presencia se detecta por un método biológico, propuesto por Sommer y Meyer en 1937 (Association of Official Agricultural Chemists, 1965) donde se obtiene una curva patrón basándose en la relación de tiempo de muerte de 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 (Noveau 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, GTXCl, 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*.

13.2. Tetrodotoxina

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, como se observa del Cuadro 13.2.1 (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.



CUADRO 13.2.1
Estructura y distribución de Tetrodotoxina en pez globo (hembra)

ESPECIE	OVARIO	HIGADO	PIEL	INTESTINO	MÚSCULO
Fugu paradalis	200	1,000	100	40	1
Fugu Vermicularis	400	200	100	40	4
Fugu v. (porphyreus)	400	200	20	40	1
Fugu rubipres	100	100	10	20	<0.2
Fugu ocellatus	1,000	40	20	40	<0.2
Fugu niphobles	400	1,000	40	400	4
Lagocephatus inernas	0.4	1	<0.2	0.4	0.4

Valores expresados en Ug/g de material fresco

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 esta 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, como se observa en la Figura 13.2.1 (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). Su estructura puede observarse en la Figura 13.1.1

13.3. 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).

14. Antivitaminas

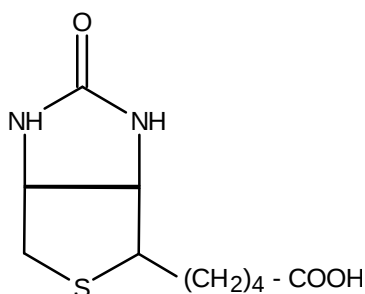
La definición de antivitaminas se presta a confusión, ya que debe de considerarse a las siguientes características:

- Estructura química similar a la vitamina asociada.
- Similitud entre los efectos producidos por la deficiencia de la vitamina y por la antivitamina.
- Compite por sus efectos.

Sin embargo, bajo estas condiciones no se les podría considerar como antivitaminas a la avidina, antitiamina y antagonistas de la vitamina D, ya que no cumplen con uno o más de los puntos antes señalados. En base a esto, se trata de definir a las antivitaminas como una clase especial dentro de los diferentes antimetabolitos, siendo los compuestos que disminuyen o anulan el efecto de una vitamina en una manera específica.

Entre los primeros descubrimientos de antivitaminas (1926) están los relacionados a la mala absorción de calcio, siendo descubiertas la antivitamina D o ácido fítico. En el caso de avidina (un tipo de proteína), presente en la clara de huevo cruda, se demostró que era dañino ingerir este tipo de alimento sin cocción, sin embargo el efecto era conocido desde 1916 pero no se relacionaba con la biotina, la cual fue descubierta posteriormente. El efecto de la avidina es formar un derivado insoluble con la biotina (Committee on Food Protection, 1966; Eakin, et al 1940; Eakin, et al 1941; Liener, 1969; Lindner, 1978. Figura 14.1).

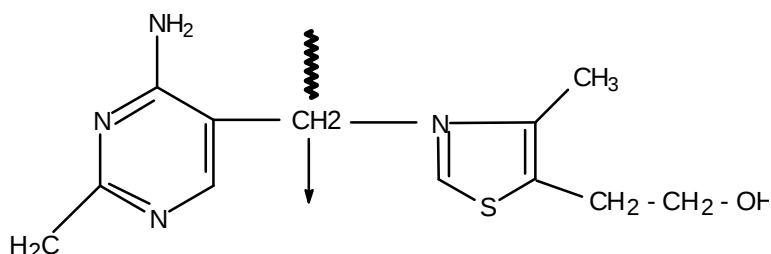
FIGURA 14.1
Biotina



Otro ejemplo relacionado a las antivitaminas es la parálisis de Chastek, asociada a un antagonista de la tiamina. Esto se determinó por primera vez en zorros plateados, a los que se les alimentó con vísceras de carpas o de truchas crudas, presentando anorexia y muerte a las 12 horas. Este efecto fue también observado en el visón (mink).

Compuestos de tipo antitiamina se han reportado en: pez espada, arenque, cangrejo, almejas, etc. La actividad asociada como antitiamina, se relaciona a la enzima tiaminasa, responsable de la ruptura de la tiamina a nivel del metileno. La tiaminasa I cataliza un intercambio en la molécula de la vitamina, siendo el tiazol reemplazado por una base (ej. amina). La tiaminasa II produce la hidrólisis de la molécula. Ambas enzimas se destruyen a 60°C. Esto indica, que un alto consumo de pescado o mariscos crudos deben ser considerados como un posible factor de antitiamina (Figura 14.2). Esta vitamina (B₁, tiamina) se requiere para el metabolismo de carbohidratos, su deficiencia causa anorexia, fatiga, debilidad muscular y beriberi.

FIGURA 14.2
Acción de la tiaminasa

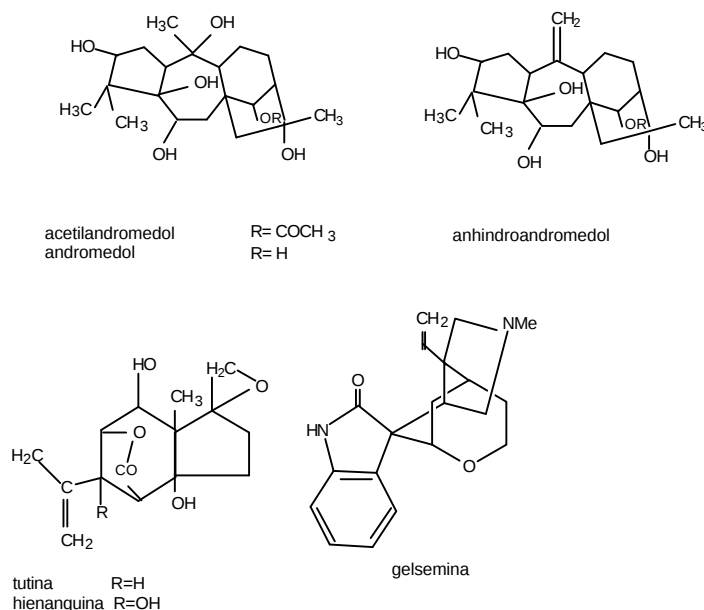


Hay otras fuentes de antitiamina, como lo son: helechos, arroz y cerezas. Este factor es termoestable. Vale resaltar, que las moléculas responsables tienen una estructura fenólica y no enzimática, como sería el ácido cafeico (ácido 3,4 dehidroxicinámico).

15. 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. Figura 15.1).

FIGURA 15.1
Tóxicos presentes en la miel de abeja



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 *Gelsemium sempervirans* (falso jazmín o jazmín amarillo). Este último presenta gelsemina (44); la cual ocasiona mareos, relajamiento, náuseas y convulsiones.

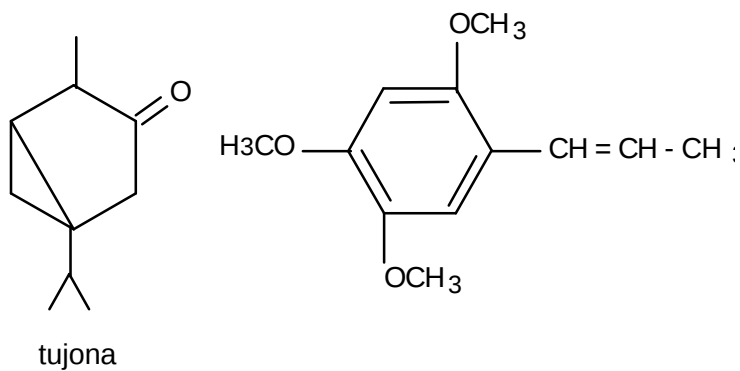
Es conveniente resaltar que la posibilidad de que una miel este contaminada por este tipo de compuestos es bastante remota; ya que estas sustancias son también tóxicas para las abejas, razón por la cual estos insectos tratan de evitar la recolecta de polen y néctar de dichas plantas.

16. Tóxicos presentes en ajeno (*Artemisa absinthium*)

El ajeno es utilizado para la elaboración de Vermuts y otros licores por su sabor aromático y amargo. Se considera relativamente tóxico por los compuestos que están presentes: Tujona e Isotujona principalmente. A niveles de 30 mg/Kg produce convulsiones y lesiones en la corteza cerebral. La tujona también se encuentra en la Salvia (*Salvia officinalis*). Químicamente se asocian al safrol, asarona, miristicina y umbelulona (National Academy Science, 1979).

La asarona es otro compuesto que se emplea para dar aroma al Vermouth. Está presente en el aceite de Cálamo; se le asociada a depresión, aumento de líquidos en el abdomen, problemas cardíacos y hepáticos. También se le ha asociado a tumores en ratas. En algunos países está prohibido su uso, como en los Estados Unidos de Norteamérica. (Figura 16.1).

FIGURA 16.1
Tujona y asarona



IV. 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 empackado, 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 1).

CUADRO 1
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 practicas 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 aún 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 ambreta-almizcle (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 Estados 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 esta 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 mucho factores, como son los diferentes mecanismos de eliminación de compuestos tóxicos, así como de una alimentación balanceada, lo cual contraresta 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 (gomas, 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.

1. Conservadores

Se definen como conservadores a las sustancias químicas que al ser añadidas intencionalmente al alimento, tienden a prevenir o retardar el deterioro causado a los alimentos por microorganismos, en esta clasificación se prefiere excluir el azúcar, alcohol, vinagre y especias, a pesar de que se han usado desde la antigüedad para este fin, tal vez porque su función sea más importante respecto al sabor que imparten. No se consideran a los antioxidantes, ya que estos se consideran como factores de control de reacciones químicas y no de control

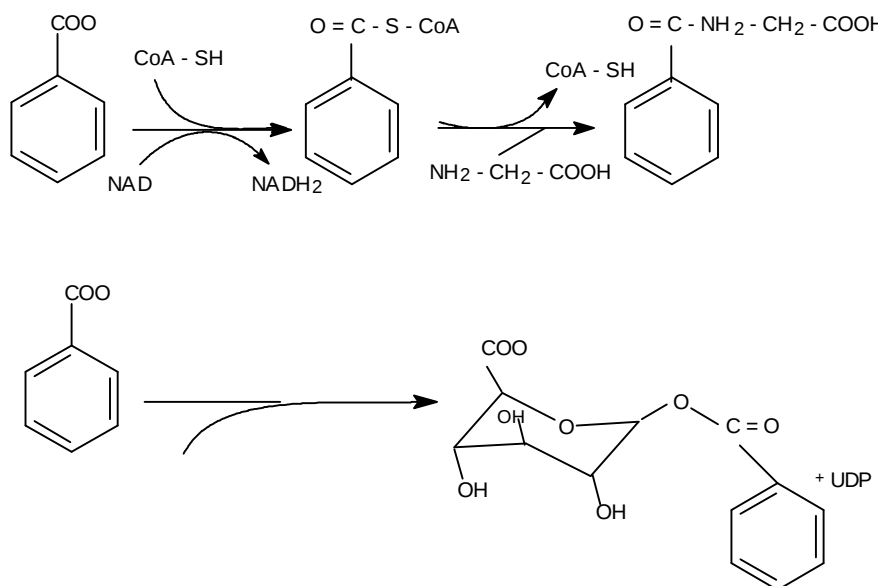
microbiológico. También se excluyen plaguicidas ya que estos son agentes que no se añaden intencionalmente, siendo entonces contaminantes si es que se encuentran presentes en alimentos.

Un conservador ideal sería aquel que inhibe hongos, levaduras y bacterias, que no sea tóxico para el ser humano, fácilmente biotransformable por el hígado, no acumulable en el medio ambiente, o en organismos vivos, soluble en agua, estable, que no imparta sabor, ni olor y que sea de bajo costo. Es por demás mencionar que tal compuesto no existe; sin embargo, hay que recordar que el uso de conservadores no debe de ser un sustituto de las "Buenas Prácticas de Manufactura", no deben ser usados para ocultar los defectos de proceso o hacer pasar por buenos, alimentos descompuestos (Robach, 1980). Entre los principales conservadores está: benzoatos, parabenos, propionatos y sorbatos.

1.1 Benzoatos

Son las sales del ácido benzoico; se encuentran naturalmente en arándanos, ciruela pasa, clavo y canela. El pH óptimo para tener actividad antimicrobiana es de 2,5 a 4,0. Su uso se orienta a los alimentos ácidos como: jugos, encurtidos, cerezas, margarinas, aderezos, etc. Están reconocidos como "GRAS" utilizándose a niveles de 0,1 a 0,3%, además son de bajo costo, pero al ingerirse concentraciones elevadas se pueden presentar convulsiones epileptiformes (Jacobson, 1972). Los benzoatos son eliminados fácilmente por orina, por cualquiera de las dos vías propuestas en la Figura 1.1.1.

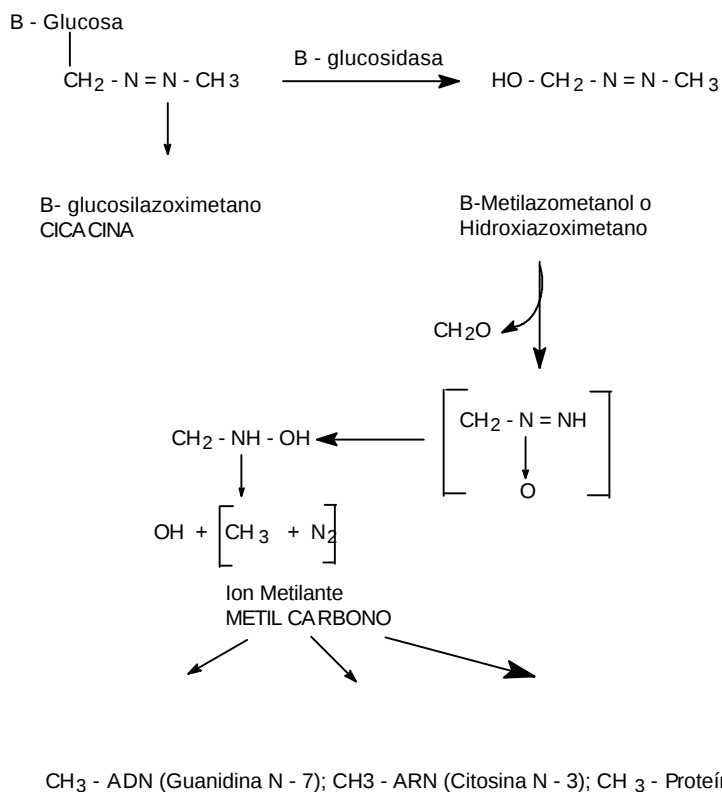
FIGURA 1.1.1



1.2 Parabenos

Es un nombre genérico dado a los alquilÉsteres del ácido parahidroxibenzoico, relacionados estructuralmente al ácido benzoico. La acción antimicrobiana de los parabenos fue descubierta en 1924. Estos son versátiles en su uso debido al grupo alquil. Además, la molécula se mantiene activa en un amplio rango de pH. La acción antimicrobiana es directamente proporcional a la longitud de la cadena (Cuadro 1.2.1), pero la solubilidad decrece al aumentar ésta. Comúnmente se emplean como una mezcla de ellos mismos (Ésteres de metilo y los de propilo) (Pons, et al 1973).

FIGURA 1.2.1



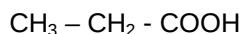
Por otro lado, se ha demostrado que pueden ser inhibidores del crecimiento del *Cl. botulium*, así como inhibir la formación de su toxina (Robach, y Piederson, 1978). Generalmente los parabenos son más activos contra levaduras y hongos y menos efectivos contra bacterias Gram negativas. Son más caros que otros aditivos, además de tener una baja solubilidad en agua (solubilidad 0,25% para metil Ester). Metil y propil Ester son considerados como GRAS recomendándose un nivel de 0,1% en alimentos; se usan en relleno de pasteles, refrescos, jugos, aderezos, ensaladas, jaleas con edulcorantes artificiales, mientras que el Ester de heptilo se usa en cerveza a 12 mg/kg. La concentración normal de uso es de 0,1%. Sin embargo, esta concentración también puede ejercer un efecto de anestesia local. Adicionalmente se puede considerar como vasodilatadores y espasmolíticos. Entre ratas la dosis de 1 a 1,5 g/kg vía oral la toleran pero se retrasa su crecimiento.

1.3 Propionatos

Fueron los primeros ácidos grasos monocarboxílicos usados como agentes antimicrobianos en alimentos (Figura 1.3.1). Su acción principal es contra hongos, pero no se recomiendan para levaduras o bacterias. Sin embargo, se usan para evitar descomposición de panadería por *Bacillus subtilis* o *B. mesentericus* ("rope"). Se usan también en quesos procesados y en alimentos para ganado. Se encuentra en forma natural en el queso suizo. Los propionatos pueden ser fácilmente biotransformados por el organismo por ser un ácido graso (Jacobson, 1972). Se considera "GRAS", no tiene límite superior de uso excepto, 0,32% en harina o pan; 0,38% en productos de trigo y 0,3% en quesos. Los propionatos de Ca y Na son equivalentes en su acción, pero la sal de Ca se usa en pan por razones de enriquecimiento. Sin embargo, hay que tener cuidado de usar la sal de

Na en productos que utilizan carbonato o bicarbonato como sustitutos de levaduras, ya que el Ca interfiere en la acción de esponjado (Boyd y Wilson, 1971).

FIGURA 1.3.1
Ácido propiónico



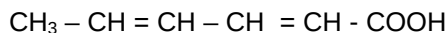
1.4 Sorbatos

Pertenecen a los ácidos grasos monocarboxílicos, siendo el ácido y la sal de potasio los más usados. El ácido es ligeramente más soluble que la sal de potasio (139 g/100 ml) su uso fue patentado en 1945 para ser aplicado como fungicida en alimentos y empaques. Se han usado por tradición contra levaduras y hongos, pero también pueden ser usados para controlar *Clostridium botulium*, *Stafilococcus aureus* y *Salmonella*, lo que ha dado lugar a una serie de investigaciones para sustituir nitratos o nitritos en productos cárnicos curados (pollos, tocino, salchichas, etc.). Otros alimentos en que se ha explorado su uso son pescados, alimentos para ganado, panadería, vegetales frescos, etc. Puede también ser empleado en el hielo para evitar contaminaciones por microorganismos, recomendándose una concentración del 0,2%. También se han usado soluciones al 5% en agua donde se sumergen pollos, prolongando así el tiempo de permanencia de estos en el almacén, paralelamente inhibiendo *Salmonella*, *Stafilococcus aureus* y *E. coli*, este procedimiento puede ser útil también para conservar pavos. Tienen actividad hasta un pH 6,5.

Se usan en queso cottage, panadería, bebidas, jarabes, jugos, vino, jaleas mermeladas, aderezos para ensalada, encurtidos, margarina y embutidos secos. Actualmente, se están empleando como conservador de ciruela pasa, higo, aceituna, jugos (naranja, limón y manzana). También se usan para conservar la cosecha de cítricos, pimienta, apio, fresa, etc. Paralelamente se está intentando su uso en forma de aspersión sobre pan, para inhibir el crecimiento de hongos; se han aplicado con éxito en tortillas de maíz, en donde la vida de anaquel se ha aumentado de 3 a 21 días a temperatura ambiente (Andres, 1983).

Se encuentran naturalmente en la fruta del trueno. Se consideran "GRAS"; representan en la realidad un riesgo mínimo a la salud humana ya que se biotransforman a CO₂, agua y energía. Su desventaja es su costo, pero se usan en menor cantidad que otros aditivos (Figura 1.4.1).

FIGURA 1.4.1
Ácido sórbico



1.5 Nuevos antimicrobianos

Como todos los aditivos de demanda reciente, los conservadores tienden a una presentación que implique un concepto natural o de origen natural, como lo demuestran las siguientes alternativas (Beucht y Goulden, 1989):

1.5.1 Proteínas

Entre las proteínas que han sido aplicadas como conservadores se encuentran:

- a) Conalbumina: quelando Fe y otros iones, inhibe el crecimiento de bacilos.
- b) Avidina, quelando a la biotina.
- c) Lactoferrina (lactotransferon), quelando el hierro e inhibiendo a: *B. subtilis*, *B. stearothermophilus* y *E. coli*.
- d) Lisosima; hidroliza al enlace β ,1-4 del ácido N-acetilmurámico de la N-acetilglucosamina. Es efectiva contra *Listeria*, *Campilobacter* y *Salmonella*.
- e) Lactoperoxidasa (30mg/l) se combina con H_2O_2 y tiocianato (SCN) para formar antimicrobianos, inhibe a *Lactobacilos* *Streptococcus*, *E. coli* y *Pseudomonas*.

$H_2O_2 + SCN \rightarrow$ hipotiocianato, ácido cianosulfúrico, ácido cianosulfuroso.

Dañan a membranas citoplásmicas por la (salida de K^+ , aminoácidos y polipéptidos).

1.5.2 Ácidos orgánicos

Su principal efecto es en la ionización, disociación y permeabilidad de las membranas; inhiben al funcionamiento normal del NADH:

- a) cítrico; inhibe a *Salmonella*, *Cl. botulinum*, aparentemente quela iones.
- b) succínico; disminuye la carga microbiana en pollos.
- c) málico; inhibe a levaduras.
- d) tartárico; su acción es cambiar el pH.
- e) benzóico; presente naturalmente en arándano, ciruela, ciruela pasa, canela, clavo antifungal (por ionización). Inhibe el transporte del S y la fosforilación oxidativa. Interfiere en la utilización de aminoácidos.
- f) Láctico; inhibe a las bacterias esporuladas. Pero no el crecimiento de hongos y levaduras. A una concentración del 2% puede crecer *Aspergillus parasiticus* e inclusive se puede producir aflatoxinas.
- g) propiónico; presente en queso suizo (1%) producido por *Propionibacterium shermanii*. Actúa contra hongos y bacterias, a las levaduras casi no las afectan. Evita daño en pan y queso. Inhibe al *Aspergillus flavus* y su producción de toxinas.

1.5.3 Ácidos grasos

ácido grasos de cadenas de 12 a 18 carbonos tienen una acción por lo general poco específica: laurico, mirístico y palmítico actúan contra bacterias; cáprico y laurico contra levaduras. Aparentemente actúan a nivel de absorción de nutrimentos en la membrana microbiana y alterando su permeabilidad.

1.5.4 Ésteres de ácidos grasos de sacarosa (alcoholes polihídricos)

Entre estos se encuentran el glicerol monolaurato que inhibe al *Vibrio parahaemolyticus* (5 g/ml), *Aspergillus niger*, *Penicillium citrinum*, *Candida utilis* y *Saccharomyces cereviceae*. Otros son el dicaprilato de sacarosa y monolaurato de sacarosa los cuales inhiben a bacterias gram negativas, gram positivas, hongos. Hay otros ésteres de palmítico y esteárico, con diferentes grados de sustitución en la sacarosa, inhibiendo a los hongos.

1.5.5 Aceites esenciales

Antiguamente se empleaba al extracto de ajo para tratar neumonía, mordeduras de serpiente, disentería, tifoidea, cólera, etc. Por otro lado la cebolla era empleada para curar cálculos, tos, dolor de cabeza y eliminar gusanos. Recientemente se ha observado que el ajo y la cebolla tienen efecto contra patógenos: *S. aureus*, *Cl. botulum*, *Salmonella typhimurium* y *E. coli*. Varios aceites esenciales son antimicóticos, además de que pueden interferir con la producción de aflatoxina. El ajo presenta alicina como principal bactericida. Inhibe a las enzimas con grupos sulfídrico.

Varios aceites esenciales tienen un amplio espectro de inhibición, como el timol (5 metil-2-(1-metil etil) fenol) presente en tomillo y orégano; el aldehído cinámico (3-fenil-2-propenal) de canela; el eugenol (2-metoxi-4-(2-propenilfenol) de clavos. Estos compuestos presentan actividad inhibitoria a partir de un nivel de 5 g/g. La Vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) a concentraciones similares al eugenol, se comporta como antibiótico. Vale la pena resaltar que estos compuestos tienen una función más prominente como sabor/olor ("flavor"), que como bacteriostáticos, bactericidas o antibióticos; sin embargo esta nueva orientación podría ampliar el uso de químicos que brinden una mayor seguridad al consumidor, ya que son compuestos que han formado parte de su dieta.

1.5.6 Pigmentos

Las antocianidinas (entre los que destaca la pelargonidina 3-monoglucósido) son inhibidoras de *E. coli*, *S. aureus*, *Lactobacillus acidophylus*; la clorofila inhibe a *B. subtilis*, *E. coli* y *P. fluorescens*.

1.5.7 Humulonas y Lupulonas

Las humulonas (humulona, cohumulona y adumulona) y lupulonas (lupulona, colupulona y adlupulona), así como sus y ácidos exhiben actividad antimicrobiana contra lactobacilos, sin embargo no se considera que el lúpulo sea antimicrobiano en la cerveza.

1.5.8 Ácido hidroxicinámico y derivados

Presentes en varias plantas, frutos, granos y nueces. Los que tiene actividad antimicrobiana son: ácido cafeico, clorogénico, p-cumárico, ferúlico y quínico. Los taninos en fresa, uva, manzana, pueden inactivar a virus de: polio, ecovirus, coxsackievirus y herpes. La papa blanca presenta un derivado del ácido hidroxicinámico similar al ácido cafeico pero sin la estructura O-dehidroxi.

1.5.9 Oleuropeina

Presente en la aceituna verde, es activa contra *L. plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* y hongos (*Geotrichum canclidum*, *Rhizopus sp*) además puede inhibir la producción de aflatoxinas.

1.5.10 Cafeína (1,3,7 trimetilxantina)

Presenta actividad antimicótica (*Aspergillus*, *Penicillium*) a concentraciones de 1 mg/ml, la producción de micotoxinas disminuyendo a: aflatoxinas, ocratoxina, Esterigmatocistina, también afecta citrina y patulina. También presenta cierta actividad antibacteriana por depresión de la síntesis del DNA bacteriano (*S. aureus*, *Streptococcus faecalis*, *B. cereus*, *Salmonella* y *E. coli*).

1.5.11 Teofilina (1,3 dimetilxantina) y teobromina (3,7 dimetil xantina)

El té presenta teofilina a concentraciones de 0.23-0.44 mg/100 g y de teobromina a 50 mg/100 g. Una infusión de té presenta actividad bactericida (*S. typhimurium*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. cereus*, *S. cereviceae* y *L. plantarum*). Sin embargo la combinación de flavonol catequina y cafeína son más bien los responsables de la inhibición.

1.5.12 Fitoalexinas

Son antimicrobianos sintetizados por las plantas ante un daño físico, entre ellas está la faseolina (en chícharo), la cual es tóxica para los hongos pero no para las bacterias. Otras fitoalexinas son: kleritone, genesteína y otros isoflavonoides.

La zanahoria presenta la fitoalexina 6-metoximellina la cual inhibe hongos y bacterias. Por otro lado la fracción volátil del aceite de la semilla de zanahoria contiene geraniol y terpineol que inhiben al *A. parasiticus*.

1.6 Conservadores varios

Existe una gran diversidad entre los compuestos que se han empleado como conservadores. Algunos de ellos por ser tóxicos se han dejado de emplear, por otro lado varios de ellos se emplean con un fin muy específico, con un sitio de acción particularmente localizado, otras veces su uso o aplicación o uso se limita a un país particular.

1.6.1 Parabenos

Entre los Ésteres del ácido p-hidroxibenzóico o Parabenos, el metil o propil parabeno presenta una DL₅₀ de 8 g/Kg oral ratón; el metil parabeno se le considera no carcinogénico, sin dañar a diferentes órganos. Su demetilación favorece su eliminación en orina. Por lo general, su uso mundial implica concentraciones de 0,1-0,2 %. La acción antimicrobiana depende de la longitud de la cadena. Se considera que uno de sus principales problemas es su solubilidad, destruyen la pared celular de los microorganismos, además causan la desnaturalización de proteínas (acción similar al fenol), no dependen del pH, su uso es en diferentes alimentos con pH cercano a 7.0. El heptil Ester se usa en cerveza

1.6.2 Acido benzóico

La DL₅₀ es de 1,7 a 3,7 g/Kg, rata, oral. Ratones alimentados con benzoatos durante 4-5 días al 3 %, se les causa ataxia, convulsiones, disturbios en el sistema nervioso central y necrosis cerebral. Por otro lado 1 g de benzoato durante 90 días en humanos, no se observaron efectos negativos ni teratogénesis. Se eliminan en orina. Esta permitido mundialmente a niveles de 0,15-0,25 %. Actúa en la pared celular microbiana e inhibe diferentes enzimas del Ciclo de Krebs. Es efectivo contra hongos (micotoxinas). Se le emplea para la conservación de grasas, huevo, pescado, vegetales, pulpas de frutas, bebidas, etc.

1.6.3 Acido salicílico

Su DL₅₀ es de 1,1 a 1,6 g/Kg conejo, oral. Se excreta lentamente. Vale comentar que actualmente no se permite en alimentos por ser parte de un medicamento. Las moléculas con funciones múltiples, deben ser definidas para un solo uso, si son aditivos no podrán emplearse como medicamento. Daña las proteínas plasmáticas de microorganismos, se le usó en la conservación de aceitunas, pescado, etc.

1.6.4 Ácido sórbico

Su fórmula es sencilla ($\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-COOH}$). La DL_{50} 10,5 g/Kg oral, rata. Como todo ácido es irritante a las membranas, no es mutagénico, teratogénico o carcinogénico. Es biotransformado como ácido graso y como tal genera 6,6 Kcal/g. Está mundialmente aceptado al 0,1-0,2 %. Actúa a nivel celular, inhibe enzimas (enolasa, deshidrogenasa láctica del Ciclo de Krebs). Tiene una dependencia al pH, de tal forma que la molécula no ionizada es la efectiva contra hongos evitando la producción de micotoxinas. Se le usa en grasas, panificación, lácteos, cárnicos (embutidos), pescados, vegetales, jugos, etc.

1.6.5 Ácido dehidroacético

Su DL_{50} 1g/Kg rata, oral. Causa daño a diversos órganos, es excretado lentamente en orina. Inhibe enzimas de la oxidación. EUA permite residuo 65 mg/Kg (calabacitas), mientras que Europa lo prohíbe.

1.6.6 Dióxido de azufre

Su DL_{50} 1-2 g/kg rata, oral. Los humanos tienen una tolerancia variada hasta 4 g. Produce gastritis, alergias, se le asocia a la destrucción de vitaminas (tiamina). No debe ser usado para adulterar carnes, ya que regenera el color dando la imagen de fresca. Es un inhibidor de enzimas con -SH como sitio activo, así como de las reacciones de NAD. Imparte una sensación pungente.

1.6.7 Alcohol

Presenta una DL_{50} 13,7 g/Kg oral rata, los humanos llegan a soportar una concentración de 200-400 ml o de 4 a 6 g por litro de sangre. Se excreta el 5 % por orina y vía pulmonar como CO_2 y H_2O con la generación de ATP. Su eliminación de la sangre es a una velocidad de 15 mg/100 ml/hr. Su biotransformación corporal es de 100 mg/Kg. Provoca la desnaturalización de proteínas (antimicrobiano), se ha empleado en la conservación de frutas, vino, fermentados, etc.

1.6.8 Ésteres del ácido dicarbónico

Sus moléculas son del tipo $\text{C}_2 \text{H}_5\text{O-CO-O-CO-OC}_2\text{H}_5$ o $\text{CH}_3\text{O-CO-O-CO-OCH}_3$. Se emplea en la Esterilización en frío de bebidas. Estas moléculas favorecen la generación de etil uretano, el cual es un cancerígeno.

1.6.9 Ácido propiónico

Como se discutió antes su molécula es $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$. Presenta una DL_{50} 2,6 g/Kg rata oral. Es irritante a membranas, no mutagénico, se biotransforma como ácido graso (glucosa, glucógeno, etc), se le considera como un intermediario fisiológico. Se acumula en la célula microbiana inhibiendo enzimas. Se usa en quesos 0,2-0,3 % y también en panificación (hongos y *β. mesentericus*) 0,3%, control micotoxinas. A concentraciones elevadas se presentan olores indeseables.

1.6.10 O-fenilfenol

Su DL_{50} es de 0,5 g/Kg gato, aparentemente no produce daño, se excreta en orina (vía ac. glucurónico o como conjugado del ac. sulfúrico). Se aplica en la conservación de cítricos a niveles de 12 mg/Kg

1.6.11 Difenilos

Se asumen que no son carcinogénicos. A dosis de 50-100 mg ratas durante dos meses causa daño al hígado y riñón. Se ha empleado en cítricos. Se excreta como hidroxidifenil o derivado del ac. glucurónico en orina. Su empleo en empaques requiere de aplicaciones de 1 a 5 g/m².

1.6.12 Ácido fórmico

La molécula del ácido fórmico es de las más sencillas (COOH). Se asume como parte de los constituyentes tisulares, juega un papel importante en la transferencia de C1-compuestos. Se usa para bajar el pH, por lo que se le considera como ácido graso monocarboxílico (uso en pH bajo). Se empleó en pescado, frutas y verduras 0,1-0,4 % junto con benzoato, imparte sabores indeseables. Actualmente está prohibido su uso en Estados Unidos de Norteamérica y el Reino Unido, a pesar de ser considerado como no carcinogénico.

1.6.13 Antibióticos

Como regla general, moléculas con funciones múltiples, no deben ser empleadas con propósitos múltiples. Por ejemplo, los antibióticos usados en medicina no deben ser usados para alimentos.

Entre los antibióticos están: la Nisina, la cual fué usada en la conservación de quesos procesados en el Reino Unido. Destruye la membrana citoplasmática de *Clostridium* y bacterias butíricas en tomates y champiñones enlatados. La Piramicina se empleó en la recubierta de quesos, no se usa en el Reino Unido y Alemania. Las Tetraciclinas se añaden 5 mg/kg al hielo empleado para el manejo de pescados. La Tilosina se usó en Asia para mejorar el proceso de Esterilización, como en alguna época se usó a la nisina para el mismo fin. La Subtilisina también se ha empleado para mejorar las condiciones de Esterilización.

1.6.13 Tiabendazol

Es un antihelmíntico y fungistático, se empleó para la protección de cosechas y en la conservación de cítricos y plátanos a niveles de 3 mg/kg y 10 mg/kg respectivamente, es activo contra hongos *P. italicum* y *P. digitatum*.

1.6.14 Compuestos generados durante el ahumado

La acción antimicrobiana generada durante el ahumado se debe a la presencia de aldehídos, ácidos y fenoles, además hay una deshidratación, es un proceso mundialmente aceptado. Cuando se realiza el ahumado por medios químicos (humo líquido), hay cierta preocupación por que sea cancerígeno.

1.6.15 Nitratos y nitritos

Su DL₅₀ es de 3 a 7 g/Kg rata, para humanos la DL₅₀ es de 30 a 35 g/Kg. La sal potásica es la más tóxica. 100 mg en agua ocasiona la formación de metahemoglobina en ganado. Son precursores de nitrosaminas durante la operación del curado. Es activo contra anaerobios, inhibiendo al sistema de deshidrogenasas, (enzimas con SH).

1.6.16 Ozono

A niveles de 1-2 mg/m³ es tóxico, se emplea para el tratamiento de agua, pero es irritante de membranas.

1.6.17 Peróxido de hidrógeno

Es un agente oxidante de alimentos: Podría usarse como parte de un tratamiento químico, pero no está permitido. Se ha empleado en la conservación de leche 0,02-0,05 % (en el trópico) siempre y cuando se tengan cuentas bajas y seguido de un calentamiento. Destruye vitaminas y genera sabores indeseables.

1.6.18 Oxido de etileno

Por lo general se emplea como mezcla con otros gases (CO₂), ya que es explosivo. Se considera fatal para humanos niveles de 100-200 mg/l. Es un veneno protoplasmático (alquilación). Su uso requiere de cámaras de Esterilización, debe emplearse en alimentos con humedad baja, como las especias. Se sospecha de que sea mutagénico, ya que se forma etileno clorhidrina en la presencia de iones cloro, causa sabores indeseables.

1.6.19 Acido bórico / borax

Se ha empleado desde 1850, actualmente se usa en caviar (ruso). La DL₅₀ es de 1 a 4 g/Kg oral, perro. A concentraciones elevadas disminuye la utilización de alimentos. En Europa, se emplea al 0,5-1 % en mantequilla.

1.6.20 Dióxido de carbono

Se le considera como sustituyente del oxígeno, interfiere en la respiración, afecta con cambios de pH. Se ha aplicado en lácteos, cárnicos, bebidas, botanas (antioxidante).

1.6.21 Nitrógeno

Este gas sustituye al oxígeno, pero no inhibe al Clostridium. Se puede aplicar en la conservación de lácteos y botanas como antioxidante.

1.6.22 Hexametileno tetramina

Se transforma a formaldehído, es excretada por la orina. El formaldehído reacciona con proteínas microbianas. se empleó en quesos (provolone), pescados y mariscos al 0,02-0,1 %. Actualmente no se emplea en USA o Europa.

2. Colorantes

2.1 Colorantes sintéticos

Se ha demostrado que los alimentos no tienen el sabor correcto si no presentan la coloración adecuada, ya que el color es la primera impresión sensorial que se tiene de un producto, incluso puede influir en la percepción de su olor, sabor, temperatura e incluso textura (Hall, 1958). Además influyen en la calidad, uniformidad, protección de sabores, vitaminas (por filtración de rayos solares), atracción e identidad del producto.

La historia del uso de colorantes se remonta a épocas antiguas, primeramente utilizando los pigmentos extraídos de plantas, animales y suelos; tiempo después se reportan compuestos químicos utilizados con la finalidad de adulterar diferentes productos, como lo cita Plinio el Viejo en la adulteración de vinos. Federick Accum menciona en su libro de adulteraciones en alimentos (Treatise on Adulterations of Foods and Culinary Poisons, 1820) el caso de pepinos pintados con sulfato de cobre o dulces coloreados intensamente con sales de plomo (cromato de plomo); hojas de vegetal con óxido de cobre vendidas como té o la obtención del color amarillo en queso gloucester con sales de plomo. En 1900 se usaron colores amarillos para disimular el "agregado" de la leche. En el siglo XV, Federico III prohibió la adulteración de vino con fuchina. En la época del comercio de las especias, el adulterar azafrán era castigado con quemarse en el acto. En contraparte y por la falta de conocimiento toxicológico, varias sustancias eran emplazadas en alimentos; por ejemplo, el cinabar (sulfuro de mercurio) fue empleado para colorear quesos y dulces; al igual que minium (tetróxido de plomo) para dar colores rojos intensos.

En 1990, se permitía el uso de 7 colorantes sintéticos en Estados Unidos de América, siendo: el Rojo 3 (en 1990 se prohíbe el uso de la laca roja 3), Azul 2, Amarillo 5, Verde 3, Amarillo 6, Azul 1 y Rojo 40. Con uso limitado están el Rojo cítrico 2, para colorear exclusivamente a la cáscara de cítricos (a niveles de 2 mg/kg), naranja B para la envoltura o "tripa" de embutidos (a niveles de 150 mg/kg, Cuadro 2.1.1). Además de que también se emplean aproximadamente 20 colorantes de origen natural. En México se emplean los Rojos 3, 5, 6 y 40; Azules 1 y 2; Amarillo 5 y 6 verde 3 denominándose AM y C (Alimentos, medicamentos y cosméticos). Legislaciones similares existen para cada país. Los Cuadros 2.1.1 al 2.1.5 resumen diferentes terminologías en relación a colorantes.

Si se considera el desarrollo de los colorantes, en 1906 se empleaban 80 colorantes en forma prácticamente ilimitada. Por lo que Bernard Hesse inicia pruebas de seguridad. A partir de esta fecha se inicia una tendencia de mayor control; por ejemplo, la tartrazina o amarillo 5 debe presentar como características: pureza en color 87%, sales volátiles 13%, insolubles 0,2%, otros pigmentos secundarios 1%. Los pigmentos se encuentran disponibles como polvos, pasta, dispersos (óxido de titanio), en forma granular o líquida,

Un Colorante Certificado implica que su pureza y composición están determinadas y avaladas por una autoridad competente, son consistentes en su potencia. Los Colorantes No Certificados se refieren a los de origen natural. Los Colorantes Idénticos al Natural son la contraparte sintética del natural. En términos de colorantes, los pigmentos, tintes ("dyes") son los que son solubles en agua, propilen glicol o glicerina. Mientras que las lacas ("lakes") son las sales de aluminio o calcio del pigmento, imparten color por dispersión.

CUADRO 2.1.1.
Términos usados
para Colorantes

Aprobados FD&C	Nombre común
amarillo 5	tartracina
amarillo 6	"sunset"
naranja B	
rojo cítrico 2	
rojo 40	allura
rojo 3	eritrocina
azul 2	indigotina
azul 1	azul brillante
verde 3	" fast green"

Las lacas tienen diferentes propiedades, como la de matiz, intensidad relativa, impartiendo color por dispersión y dependiendo del tamaño de partícula. Son empleadas en aceites, galletas, botanas, confites, gomas, dulces, jarabes, etc. Se usa como medio dispersante propilen glicol o glicerina. Al aplicarse en alimentos, se debe considerar que migran al empaque o que pueden dejar manchas de diferente intensidad, si es que no se emplea óxido de titanio. La estabilidad de su color se puede afectar en casos particulares; por ejemplo, en la preparación del Rojo 3, añadir primero benzoato, luego acidulante (ácido fosfórico o cítrico), si se invierte este orden de reactivos, se puede precipitar el conservador. Los colorantes en general, se deben proteger de agentes oxidantes (cloro), reductores (SO_2 , glucosa, ascorbato), metales (aluminio, zinc, fierro) y microorganismos, todos ellos provocan cambios en la intensidad y tono del color.

Antiguamente la mujer romana consumía "SAPA" o "etanato de plomo" (acetato de plomo) para lograr una palidez altamente apreciada en los círculos sociales de esa época, sin embargo esta palidez se debía a una intoxicación crónica por el metal ocasionando una anemia crónica.

Tal vez uno de los casos más controvertidos sobre colorantes es el del Rojo 2 o Amaranto, el cual fue usado desde 1908 hasta su prohibición en 1980. Estudios rusos realizados en 1970, demostraron que podía ser cancerígeno y embriotóxico. A raíz de estos indicios, la Organización Mundial de la Salud recomienda su ingestión a un nivel de 0,75 mg/kg de peso/día (Expert Panel on Food Safety, 1980). En 1975 se revisaron los estudios toxicológicos por la FDA, encontrándose diferentes irregularidades, siendo la más importante la falta de confiabilidad estadística del número de animales empleados, así como dosificados inadecuados; por otro lado, se encontró que se tenían problemas de cáncer en los controles. En forma adicional, el número de impurezas presentes como residuo durante la síntesis era mayor a lo recomendado. Contrariamente las autoridades sanitarias canadienses, arguyen que a las ratas del experimento realizado en Estados Unidos de América, se les administró una dosis de 1 500 mg/día, implicando que una persona debe ingerir el equivalente a más de 1 600 lb (800 kg) de alimento que contenga 100 mg/Kg de Rojo 2 para que se presenten efectos tóxicos. En base a esto, Canadá todavía (en 1997) permite el uso del Rojo 2; al igual que Suecia, Dinamarca, Alemania y Japón. Si consideramos que una persona promedio en Estados Unidos de América ingiere aproximadamente 5,5 g de todos los colorantes al año, el riesgo de adquirir cáncer por este compuesto es remoto; pero no por esto se debe considerar que los aditivos deben ser usados descuidada o indiscriminadamente por el solo hecho de que existen (FAO/WHO 1975).

Paradójicamente, en los Estados Unidos de América se usa el Rojo 40 o Allura (enlistado como aprobado permanentemente por la FDA), mientras que Canadá no lo acepta, en base a que estudios toxicológicos en ratas dejan varias dudas respecto a su seguridad en humanos, ya que éstas murieron por neumonía a los 21 meses, siendo menos tiempo del requerido, de 24 meses, para las pruebas crónicas, sin embargo para la FDA éste fue un tiempo aceptable no así para Canadá. Aparentemente, este rojo puede promover la formación de tumores.

El Rojo 3 o Eritrocina fue removido de la lista de colorantes permanentes por la FDA, debido al incremento en la formación de tumores en la tiroides, ya que éste inhibe a la conversión de tiroxina a triyodotironina, haciendo que aumente la acción tirotrópica de la pituitaria, repercutiendo en una mayor actividad de la tiroides, ocasionando un tumor indirecto.

El amarillo 5 o Tartracina, se le asocia a problemas alérgicos desde 1959. Debido a su estructura de tipo azo, se le asocia a reacciones inmunológicas, urticaria, broncoespasmos en asmáticos e intolerancia a la aspirina. No se le ha asociado a carcinogénesis o genotoxicidad, sin embargo se le considera como un factor de hiperactividad.

El amarillo 6 o "Sunset" se le ha usado desde 1929, se han encontrado lesiones renales en ratas a niveles de 3,9 g/kg/día, lo cual sería elevado al extrapolarse a humanos en los cuales se estima que ingieren aproximadamente 0,15 mg/kg/día.

Estas controversias respecto a la evaluación de colorantes, ha contribuido en parte a la mala reputación de los aditivos respecto a su seguridad de empleo en alimentos, además de crear desconfianza y confusión en el consumidor, haciendo que el concepto de seguridad y salud sea relativo, impreciso y de poca seriedad. Debido a los problemas anteriores, existe una tendencia mundial a sustituir colorantes sintéticos por pigmentos naturales, siendo extraídos de plantas consumidas normalmente en la dieta de varios pueblos como el caso de la remolacha, lo que implica un cierto margen de seguridad, ya que por antecedentes históricos y patrones de consumo, aparentemente no se observan problemas toxicológicos tan marcados como su contraparte sintética.

Actualmente, se cuenta con la metodología de la ingeniería genética, por medio de la cual se puede sintetizar al colorante índigo, usado para teñir algodón. En donde la *Escherichia coli* se clona con genes de *Pseudomonas putrida*, para incorporarle el sistema enzimático de triptofanasa y de naftalenodioxigenasa, los cuales pueden formar el índigo (Ennsley, et al 1983). Tal vez en un futuro próximo se vea alguna aplicación similar en alimentos.

2.1.1 Consideraciones en el uso de colorantes

El naranja B no debe usarse a mas de 150 mg/kg en la tripa de embutidos y solo en la superficie, a pesar de estar listado como permanente por FDA. El rojo cítrico 2 no debe usarse a más de 2 mg/kg en la cáscara de cítricos, pero no para procesos de alimentos. La Carmoisina o rojo 5 se ha usado en latinoamérica y europa, sin embargo no está permitido por FDA; se considera en algunos lugares como sustituto del rojo 2. El amarillo 10 está prohibido por la FDA, pero es usado en Latinoamérica, se le permite emplearse en cosméticos. El Rojo 4 se permite sólo en cerezas maraschino, es usado en México. El Rojo ponceau 6, ponceau 4R, verde 5, violeta 1, son usados en algunos países. Generalmente se determinan cloruros, sulfuros, compuestos volátiles, metales (Pb y As) así como colores secundarios. Para garantizar el consumo de los colorantes se requiere que se realicen pruebas toxicológicas agudas, subcrónicas y crónicas. Actualmente también es necesario contar con información sobre aspectos teratológicos, multigeneracionales, mutagenicidad y de alergias (Colorcon, 1990).

La presentación de los colorantes puede ser en diferentes formas: polvo, granular, para recubrimiento, homogeneizado, laca, laca dispersable (confitería), etc. Se puede utilizar como vehículo de la sacarosa, PVP, almidones, etc. En las galletas de chocolate se emplean mezclas de colorantes para dar el color oscuro, en base a rojo, azul y amarillo pero debe tenerse cuidado de que el rojo no se degrade rápidamente ya que se tendría al final un color verde, lo cual sería por demás desagradable. Entre los factores que alteran la estabilidad de los colorantes están la luz, los medios ácidos o básicos, la presencia de sulfatos, vitamina c, microorganismos, precipitaciones (turbidez), dosificación del compuesto activo (cambios en tonalidad y color) como el rojo el cual se tarda en disolver dando primero un tono verde.

2.1.2 Colorantes usados en productos alimenticios que se comercializan sin registros frente a escuelas elementales y parques.

Durante décadas, los colorantes sintéticos se han utilizado en alimentos con el fin de hacer el producto mas atractivo. Los colorante sintéticos han resultado ser superiores en cuanto a su costo, tonalidades, estabilidad y uniformidad que varios de los naturales. Sin embargo, la preferencia de los consumidores es hacia los colorantes naturales, pero tanto los naturales como los sintéticos deben satisfacer las pruebas de toxicidad que requieran las autoridades de salud para demostrar su inocuidad (Ford et al., 1987, Kirschman, 1981, Multon 1988 y Valle Vega, 1991). Por ejemplo, se cuestiona al Rojo 6 (Ponceau 4R) por habersele asociado con anemia en ratas (Gautan et al., 1986). El Rojo 2 (Amaranto) fue asociado a cáncer, mientras que el Rojo 3 (Eritrosina) se le asocia a problemas de tiroides. Otros colorantes que se emplean en la

elaboración de dulces son el Rojo 5 (Carmoisina), Azul 1 (Azul Brillante), Amarillo 5 (Tartrazina) y Amarillo 6 (Amarillo Ocaso),

Es ampliamente conocido que la población infantil tiene una marcada preferencia por el consumo de diferentes tipos de dulces, como las "golosinas". Sin embargo, se conoce poco sobre los productos o bebidas que se consumen en escuelas primarias o elementales. Además, varios de estos productos no cuentan con una marca, registro o cualquier dato que permita rastrear su origen o su identificación, mucho menos su productor. Por su origen poco claro, difícilmente tendrán control en la identidad y calidad de sus ingredientes.

Vargas et al (1996) presentan datos sobre productos sin registro comercializados frente escuelas primarias oficiales y particulares, resultando en un total de 109 productos. Se observa que principalmente "congeladas" en tubo y bolsa representan el 41.3 % del total. La comercialización de productos sin registro frente a las instalaciones de escuelas particulares es casi inexistente, a comparación de las escuelas oficiales o públicas, donde se detectó el 89 %. Entre los productos varios se tuvo en forma esporádica: obleas, gelatinas, caramelos, paletas, "algodones" de azúcar (rosa y azul). Es necesario comentar que también se detectaron esporádicamente: "raspados", "congeladas", "garapiñados" y "aguas frescas", "obleas", "jamoncillos", "garapiñados", "dulces de leche" y frutas en dulce; sin embargo, aparentemente el único producto con colorantes sintéticos en su formulación fue "obleas" (verde, azul, naranja y rosa). El Rojo 2 fue identificado en "congeladas" y "raspados" de presentación roja y morada. El hecho de haber detectado al Rojo 2, implica una violación a las disposiciones locales de varios países, donde su uso está prohibido; debido a la carcinogenicidad que produce en ratas (Adrianova, 1970; Clode et al., 1987). Vale resaltar que el Rojo 2 se identificó en "congeladas" rojas y moradas frecuentemente disponibles a la población infantil de escuelas oficiales. El Rojo 3 fue detectado en varias golosinas: "raspados" (rosa y morado), "algodones" (rosa) y en "obleas" como laca (rosa y naranja), sin embargo, reportes sobre la toxicidad de la laca del Rojo 3 muestran una inducción de tumores en la tiroides de ratas, por lo cual Los Estados Unidos de América decidieron prohibirlo (Warner-Jenkinson Company, 1990; Duxbury, 1990; Borzelleca et al., 1990; Jennings, et al 1990). El Rojo 6 fue identificado en "raspados" de presentación roja. Entre los efectos adversos se ha demostrado que puede causar anemia (Adrianova, 1970; Brantom et al., 1987; Brantom et al., 1988; Gaunt et al., 1967). El Amarillo 5 fue detectado en "congeladas" (amarillas y verdes), "raspados" (verdes) y "obleas" (verdes). El Amarillo 6 fue identificado en "congeladas" de presentación naranja. El Azul 1 estuvo ampliamente distribuido en: "congeladas" (verdes), "raspados" (verdes y morados), "algodones" (azules) y "obleas" (verdes y azules), el Azul 1 es un colorante aparentemente seguro, ya que no se ha demostrado efectos adversos en animales de laboratorio (Borzelleca et al., 1990).

Si se deseara comparar el nivel de colorante detectado con la recomendación de uso de la FDA (1980) y del Comité de Protección de Alimentos (1965), es necesario aclarar que es difícil establecer una recomendación y mucho menos una comparación, ya que no existen lineamientos o normas que regulen la concentración a la cual deban de ser dosificados los colorantes en los alimentos, por lo general se refieren al "buen uso", siguiendo a las "Buenas Prácticas de Manufactura" o de acuerdo a la finalidad de uso (CFR, 1995); el *Codex Alimentarius* establece niveles de colorantes en productos derivados de frutas, lácteos, mariscos y aceites y grasas comestibles (FAO/OMS, 1984).

El consumo de una unidad de "congeladas" (presentación naranja, amarillo y verde) se asume como seguro para niños de 9 años de edad, ya que podrían consumir aparentemente varias unidades sin que esto represente un riesgo para su salud, esto en base a los valores de ingesta estimados de Amarillo 5 (0.8 mg/Kg) y Amarillo 6 (0.15 mg/Kg), y Azul 1 (0.006 mg/Kg) que están muy por abajo del valor de 0.30 IDA. Sin embargo, las "congeladas" rojas y moradas representan un riesgo para la salud infantil por contener al colorante prohibido Rojo 2 (Adrianova et al., 1970; Clode et al., 1987).

Los "raspados" en las presentaciones rosa y morado contienen cantidades mayores de Rojo 3 (1.25 mg/Kg y 1.75 mg/Kg.) a las sugeridas como límite máximo para niños (0.75 mg/Kg.). Entre las causas de una ingesta elevada de rojo 3, destaca la tendencia y gusto por tener un alto grado de intensidad en esta golosina.

Los "algodones" en su presentación azul generan dudas para su consumo, ya que la ingesta estimada de Azul 1 resultó ser de 0.32 mg/Kg.; mientras que el valor sugerido para niños por la FDA es de 0.15 mg/Kg.

2.2 Colorantes naturales

Ante la perspectiva de problemas toxicológicos con colorantes sintético, se retorna a compuestos naturales y algunos usados desde la antigüedad. Sin embargo el hecho de ser naturales, no significa un uso indiscriminado, ya que algunos compuestos pueden impartir propiedades indeseables; o bien ser tóxicos. En términos generales los colorantes naturales pueden ser: flavonoides, quinonoides, quinonas, fenalonas sesquiterpeno, diterpeno, tetraterpeno, alcaloides, porfirinas y betalainas (Hostettmann et al, 1989).

2.2.1 Flavonoides

La estructura básica de los flavonoides (C₁₅) se deriva del fenil propano y del acetato (2-benzopirano). El término flavonoide proviene del latín como color amarillo, sin embargo sólo las estructuras 2-en-4-ona (flavonas y flavonoides) son amarillas, los iones flavilium (antocianidinas) son rojos o azules.

Los flavonoides poseen actividad farmacológica muy variada por ejemplo: antihemorrágicos (cítricos), antiadematosos y antiflogísticos (rutina), cardiotónicos (rataegus), espasmolíticos (hamomilla y liquiratia).

Las antocianidinas y sus glucósidos (antocianinas) son pigmentos rojos de los pétalos, hojas y vegetales como: uvas, cerezas, moras, arándanos, cebolla roja, riubarbo, berenjena, rábano, col morada, etc. La función farmacológica es una disminución de la permeabilidad vascular, aceleran la cicatrización y mejoran la vista nocturna. El vino tinto posee aproximadamente 200 mg de antocianina por litro.

2.2.2 Quinonoides y quinonas

Las quinonas presentan estructuras diversas, pero por lo general es muy limitado su uso por su toxicidad. Algunos ejemplos de plantas o animales que han sido usados como colorantes son la *Rubia tinctorum* (alizarina) y *Lithospermum erythrorhizon* (shikonina) y *Lawsonia inermis* (chenna).

Vale destacar que a este grupo pertenece la cochinilla (*Coccus cacti*, ácido carmínico - rojo) insecto (hembra) que se obtiene de la infestación de los cactus o nopaleras, este pigmento se propone como un sustituto al rojo 3.

La shikonina se produce industrialmente por ser un antimicrobiano y se emplea para cosméticos. La crisarubina (antrona) se emplea para combatir a la psoriasis. Las antraquinonas pueden ser laxativas como: la rheina y el senosido A y B (diantronas). Posteriores transformaciones de las diantronas originan a las naftodiantronas, las cuales pueden ocasionar problemas de fotosensibilización como lo es el caso de la hipericina (*Hypericum SP*), compuesto que además funciona como antiviral.

2.2.3 Fenalonas

Están presentes en los rizomas de *Curcuma longa* y *C. xanthorriza* (Zingiberaceae o *Curcuma*) usados para la preparación de curry y otros condimentos, por el color amarillo que imparten, además de ser relativamente económicos. Presentan un efecto colerético y colagogo.

2.2.4 Sesquiterpenos y diterpenos

Entre estos se encuentra el gósipol (sesquiterpeno) presente en el algodón (*Gossypium hirsutum*, malvaceae) como se ha discutido, puede ser un anticonceptivo para los hombres (está en la planta a un nivel de 0.4 a 1.7%). Un ejemplo de diterpeno es el coleone (*Coleus sp*) con pigmentos rojos-naranja como en las coleos.

2.2.5 Tetraterpenos

El mejor ejemplo de este grupo son los carotenoides, ampliamente distribuidos en la naturaleza (Cuadro 2.2.5.1). La bixina se encuentra presente en el achiote (annato, *Bixa orellana*) el cual presenta como principal pigmento al carotenoide bixina, siendo ligeramente soluble en agua, para hacerlo más soluble se le trata alcalinamente para formar la norbixina; el otro pigmento presente en achiote es la orrelina la cual es soluble en agua. Se le ha asignado una IDA de 0.065 mg/kg como bixina.

Los β carotenos presentan efecto de provitamina A, además de ser considerado como "atrapadores" de oxígeno y ser anticarcinógenos. Otro carotenoide es la cataxantina, usada para el bronceado, pero debido a que ocasiona manchas alrededor de los ojos y de causar problemas de visión nocturna, se le ha prohibido como bronceador.

CUADRO 2.2.5.1
Carotenoides

Nombre	Origen	Compuestos
β caroteno (licopeno)	zanahoria, tomate, aceite palma	
Annato o Achiote	achiote (semilla)	bixina (apocarotenoide)
Oleoresina de páprica	<i>Capsium annum</i> (solanacea) <i>C. frutescens</i>	capsantina, capsorubina (total 54 pigmentos)
Azafrán	<i>Crocus sativus</i> (Iridaceae)	crocetina (apocarotenoide)
Rosehip	rosa carmina (rosaceae)	rubixantina
Xantofila	xempazuchitl "marygold", alfalfa, brócoli	luteína
Cantaxantina	hongos	cantaxantina

2.2.6 Alcaloides

Representan una amplia gama de compuestos (más de 5,000) muchos de ellos derivados de aminoácidos. Los alcaloides que dan una coloración son sales cuaternarias de amonio del tipo protoberberina y benzo fenantridina (*Papaveraceae* y *berberidaceae*), destacándose las plantas *Chelidonium maous* y *Sanguinaria officinales* las cuales poseen a los pigmentos berberina (pigmento amarillo; espasmolítico y antibacteriano) y sanguinarina (pigmento rojo, antimicrobiano y probablemente antileucémico).

2.2.7 Porfirinas

Las porfirinas más importantes de la naturaleza y en la vida son la clorofila y la hemoglobina. Las clorofilas (a y b) presentes en las hojas de las plantas (hasta un 1%) pueden ser estabilizadas con sales de cobre para ser utilizadas como colorantes en dulces.

2.2.8 Betalainas

Presentes en flores, frutas y hojas de las centrospermas. Las más abundantes son las betacianinas (rojas) y las betaxantinas (amarillas), las primeras se derivan del indol (dehidroxifenilalanina) como el betabel y remolacha. Por el color, estos vegetales fueron usados para combatir la anemia desde la época del emperador Tiberio, incluso se sugiere que Cleopatra usaba el jugo de betabel como cosmético facial. En forma popular se cree que son benéficos para combatir al cáncer (no hay evidencia científica). Una desventaja en su empleo como colorantes es su poca estabilidad, sin embargo por fermentación y biotecnología se ha logrado aumentarla a niveles aceptables.

3. Potenciadores y acentuadores de sabor

Son compuestos usados para incrementar o resaltar los sabores básicos: dulce, salado, ácido y amargo. Entre los principales están: inosinato (ácido 5' inosínico o IMP), guanilato (ácido 5' guanílico o GMP), y glutamato monosódico (GMS). Un alto consumo de inosinato o de guanilato puede causar problemas de acumulación de ácido úrico al ser estos biotransformados, causando los malestares de la "gota". Los inosinatos y guanilatos son de 10 a 20 veces más potentes que el glutamato para acentuar sabores cárnicos, otros nucleótidos presentes en alimentos se observan en el Cuadro 3.1. Dentro de los compuestos que acentúan a los sabores están otras moléculas, como la sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, etil maltol, proteínas vegetales hidrolizadas (PVH), taumatina, etc. El maltol se recomienda usarlo de 5-75 mg/kg en bebidas lácteas, panificación y en sabores de chocolate. Es posible que estos compuestos interactúen para dar mezclas con mayor efectividad de potenciación; una mezcla es la combinación del 12% guanilato monofosfato (GMP) con 88% de GMS.

CUADRO 3.1
Presencia de nucleótidos en alimentos (mg/100g)

Alimento	CMP	UMP	IMP	GMP	AMP	ADP + ATP
Sardina			192,6		6,6	15,4
Bonito			285,2		7,6	15,8
Salmón			154,5		6,9	
Perca			124,9		8,4	
Bacaláo			43,8		23,9	
Pez espada			19,9		3,1	
Trucha arco iris			117,0		14,6	
Trucha			187,0		4,2	
Sábalo			25,0		2,8	210,8
Ostión	trazas	31,0			21,0	53,0
Cangrejo					10,1	372,5
Camarón					11,5	701,5
Res	1,0	1,6	106,9	2,2	6,6	17,4
Puerco	1,9	1,6	122,2	2,5	7,6	12,2
Pollo	2,3	3,6	212,0	3,6	5,2	30,1
Leche	2,0				0,2	
Espárrago		72,0			27,0	77,0
Elote				Traza	6,5	
Lechuga		0,5	traza		0,9	
Tomate	0,5	2,2			10,4	
Cebolla	traza	0,5	traza		6,8	

3.1 Glutamato monosódico

El glutamato fue descubierto por Kikunae Ikeda en 1908 (Expert Panel on Food Safety and Nutrition, 1980) en el alga *Laminaria japónica*, sin embargo actualmente se le obtiene a partir de la fermentación de las melazas de remolacha. Es un aminoácido que se encuentra abundantemente en las proteínas; por ejemplo, al considerar que el cuerpo humano está formado del 14 al 17% de proteína, de la cual una quinta parte es glutamato, o sea que una persona de 70 kg tiene aproximadamente 2 kg de glutamato en su proteína. Otro dato interesante es que, en el cerebro se encuentran concentraciones mucho mayores (100 veces) que en sangre, de ahí que se haya sugerido como un compuesto que supuestamente podría hacer más inteligentes a las personas.

Se usa a niveles de 0,2 a 0,8 % en alimentos, ya que a esta concentración se presentan los mejores efectos de potenciador con riesgos mínimos a la salud. También se le emplea para ajustar la acidez de alimentos y como sustituto de sal en forma de glutamato de potasio o de calcio; ya que la molécula de glutamato monosódico contiene solamente el 12% de sodio, mientras que la sal de mesa lo tiene al 40%.

Al sabor característico del GMS se le conoce en japonés como "Umani", o sea "Sabroador". Sin embargo, el mecanismo por el cual es potenciador del sabor no se conoce todavía. Contrarresta ciertos sabores como: el crudo, el sabor a tierra o el sabor amargo.

La DL₅₀ para roedores es de 19,9 g/kg., es decir, que extrapolando para una persona de 70 kg se necesitaría que ingiriese en una sola dosis 1,393 kg de glutamato para causar su muerte,

con una probabilidad del 50% de casos letales. No hay evidencia de toxicidad crónica o cáncer, así como tampoco se han observado efectos adversos en el peso corporal, en el comportamiento o problemas oftalmológicos o dermatológicos. Evaluaciones de la química sanguínea e histopatología no señalan desviaciones de los valores normales. Estudios en placenta explican que se biotransforma en grandes cantidades. Aparentemente no hay daño al cerebro, sin embargo, puede ser tóxico al sistema nervioso central en animales de laboratorio, resultando en esterilidad y obesidad; esto es a niveles de 0,7 a 2,0 g/kg. administrado por vía oral, dependiendo de la edad del animal. Aparentemente este efecto tóxico sólo se presenta con algunas especies o dependiendo de la vía de administración. Sin embargo, en dosis masivas no se ha observado daño al hipotálamo (Jacobson. 1972). En humanos aparentemente no hay daño al sistema nervioso central. Finalmente, se recomienda un consumo diario de 0,15 g/kg. por considerarlo el más adecuado para la salud (Expert Panel on Food Safety and Nutrition, 1980, FAO/WHO, 1975).

Hay casos excepcionales en los cuales se presentan alergias, a esta serie de malestares se le conoce como el “Síndrome del Restaurante Chino”, ya que algunas personas después de comer en restaurantes chinos presentan tensión y calor en la parte superior del cuerpo, posteriormente se tienen molestias en los brazos y espalda, debilidad muscular, palpitaciones y dolor de cabeza.

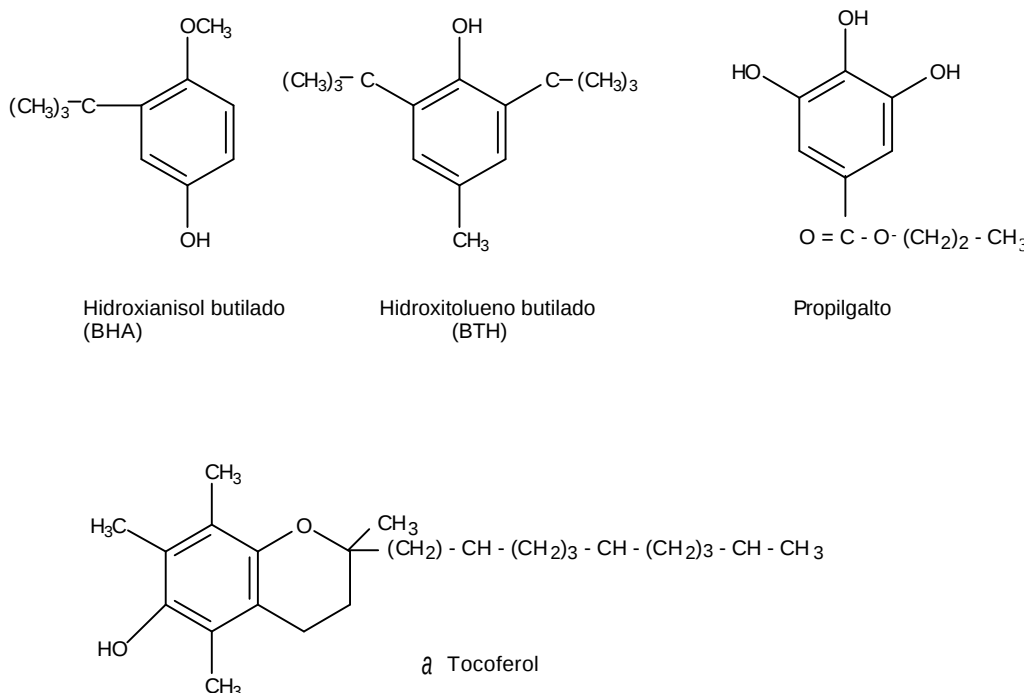
4. Antioxidantes

Los lípidos son susceptibles de reaccionar con el oxígeno formando compuestos desagradables al paladar, fenómeno que se conoce como rancidez. Este fenómeno representa pérdidas económicas, una baja calidad de productos, además de que los compuestos generados pueden ser responsables de algunos procesos deteriorativos en humanos, entre los que se encuentra tal vez la vejez. Por otro lado se les asocia a problemas coronarios, paro cardíaco y cáncer (Pearson, et al 1983).

El galato de propilo fue uno de los primeros antioxidantes usados en alimentos y aprobados por FDA, pero reacciona con metales dando una coloración verdosa, para compensar esta situación se agrega ácido fosfórico y cítrico, pero el ácido cítrico puede llegar a formar espuma en diferentes procesos. La solución técnica para evitar espumado, fue en derivar el cítrico a citrato de monoglicérido.

El papel de los antioxidantes es controlar en parte el deterioro que puedan sufrir las grasas (a un nivel de uso del 0,2%) prolongando de esta forma la vida útil de los alimentos. Entre los antioxidantes más usados están (Figura 4.1): hidroxianisobutilado (BHA), hidroxitoluenobutilado (BHT), etoxiquina, monobutilhidroquinona terciaria (TBHQ), propilgalato (PG) y alfa tocoferol. Este último es un producto que se encuentra naturalmente en aceites vegetales y trigo, siendo conocido como vitamina E.

FIGURA 4.1



Estos compuestos son generalmente del tipo fenólico, pudiendo formar radicales libres estables, por medio de los cuales se detiene la acción degradativa del oxígeno. Hasta hace poco se usaba también el ácido nordihidroguarético (NDHG) como antioxidante, pero se descartó su uso por el daño que causaba al riñón.

El BHA y BHT se les ha asociado una acción antimicrobiana *contra Staphilococcus aureus, Vibrio parahaemoliticus, Salmonella tiphymurium, Psedomonas, y Esterichia coli*, así como en otros microorganismos como el *Saccharomyces cerevisiae* y los *Aspergillus flavus* (Davidson, et al 1981; Eubanks y Beuchat, 1982; Lindner, 1978; Shelef y Liang, 1982).

Aparentemente grandes dosis de BHA y BHT no han demostrado efectos adversos al realizarse pruebas toxicológicas, quedando todavía por determinarse en forma satisfactoria su posible implicación con cáncer (Jacobson. 1972). Sin embargo en California (EUA), se prefiere no usar al BHA. Por otro lado, existe una gran tendencia para el uso de antioxidantes naturales como los del romero y los del ajonjolí.

5. Saborizantes y aromatizantes ("Flavor")

El sabor es otro de los factores que influyen considerablemente a las cualidades de un alimento. Respecto a saborizantes, no se puede pensar estrictamente en la relación de un sólo compuesto y un tipo de alimento en especial; por ejemplo, el sabor de fresa puede ser imitado aproximadamente por una combinación de: maltol, alcohol, propilenglicol, ácido acético, aldehídos, cinamato de metilo, beta-ionona, diacetilo, etc., a pesar de combinar estos compuestos y otros más, no se ha logrado una reproducción fiel. Cabe resaltar que varios de estos compuestos se encuentran en forma natural en frutas y otros vegetales, por lo que se puede asumir un riesgo bajo al usarse como parte de la formulación de aromas y sabores.

Respecto a los avances en saborizantes se han propuesto nuevas tendencias (Burdock et al, 1990); para que un sabor-olor ("flavor") sea GRAS, se requiere conocer su identidad química, pureza, estructura, presencia natural en alimentos o no, su concentración, toxicidad y biotransformación. A pesar de todo esto, algunas sustancias estarán listadas como permanentes (por ejemplo cafeína, antranilato de cinamilo), algunos se les elimina de la clasificación GRAS (como aceite de calamus y aceite vegetal bromado) o bien quedan cuestionados hasta mayor evidencia. En este último caso el D-limoneno presentó una mayor incidencia de hiperplasia celular tubular en ratas macho pero no así en las hembras, ni tampoco en ratones. Aparentemente el limoneno interfiere con el proceso de síntesis de 2, micro-globulina en el riñón, el cual es único para las ratas macho, pero no para humanos, por lo cual se sugiere que se continúe usando al D-limoneno.

En forma histórica se ha considerado a la siguiente clasificación para las materias primas en sabores/aromas o "flavor", considerado como la combinación de los sentidos gustativos y olfativos; según los expertos es un concepto y término que no debe confundirse en forma aislada con un sabor o aroma, sino como una interacción, Pollock, 1984):

- 1) aceites esenciales obtenidos por prensado o destilación.
- 2) extractos:
 - a) oleoresina: extractos vegetales, contienen aceite esencial, resinas y exudados.
 - b) tinturas y percolados: extractos etanólicos.
 - c) concentrados: extractos con disolventes orgánicos.
 - d) absoluto: extracto etanólico de un concentrado y otros extractos.
- 3) concentrado: jugos y extractos concentrados.
- 4) destilados: destilación de extractos o materias vegetales (por ejemplo, etanol).
- 5) aislado:
 - a) desterpenado o desesquiterpenado. Aceites esenciales libres de terpenos o sesquiterpenos, extracción por cromatografía.
 - b) terpenos: subproductos de aceites desterpenados.
 - c) compuesto aislado: es un químico aislado por extracción, cromatografía, etc, prácticamente se considera puro, por ejemplo:
 - eugenol (del aceite de clavo)
 - linalol (del aceite de rosas)
 - geraniol (del aceite de palmarosa)
 - metil-metil antrolinato (del aceite de la mandarina)
 - metil-cinamato (del aceite de eucalipto).

Entre las formas actuales para obtener "flavors", destacan los conceptos biotecnológicos como la producción de sabor queso (cetonas, cetoácidos, alcoholes, aldehídos, etc.) a partir de grasas y proteínas (Figura 5.1). Otro producto de la biotecnología es el acetaldehído, el cual imparte una sensación de frescura (éter), este tipo de "flavor" es importante para yoghurt y frutas (Figura 5.2). La producción de metanetiol puede ser a partir de metionina, este compuesto forma parte de los quesos madurados como limburguer, munster y trappist, también se le ha encontrado como traza en jugo de naranja, piña y fresas (Lindsay y Rippe, 1986. Figura 5.3). Los procesos enzimáticos pueden ser también aplicados para obtener un mayor rendimiento del sabor esperado

como en el caso de la mostaza (Gillies et al, 1987. Figura 5.4). Los microorganismos también juegan un papel importante en la producción actual de sabores, por ejemplo se puede obtener una serie de compuestos similares a frutas (Manley, 1987 y Whitaker y Evans, 1987. Cuadro 5.1).

FIGURA 5.1

Producción enzimática del “flavor” de queso

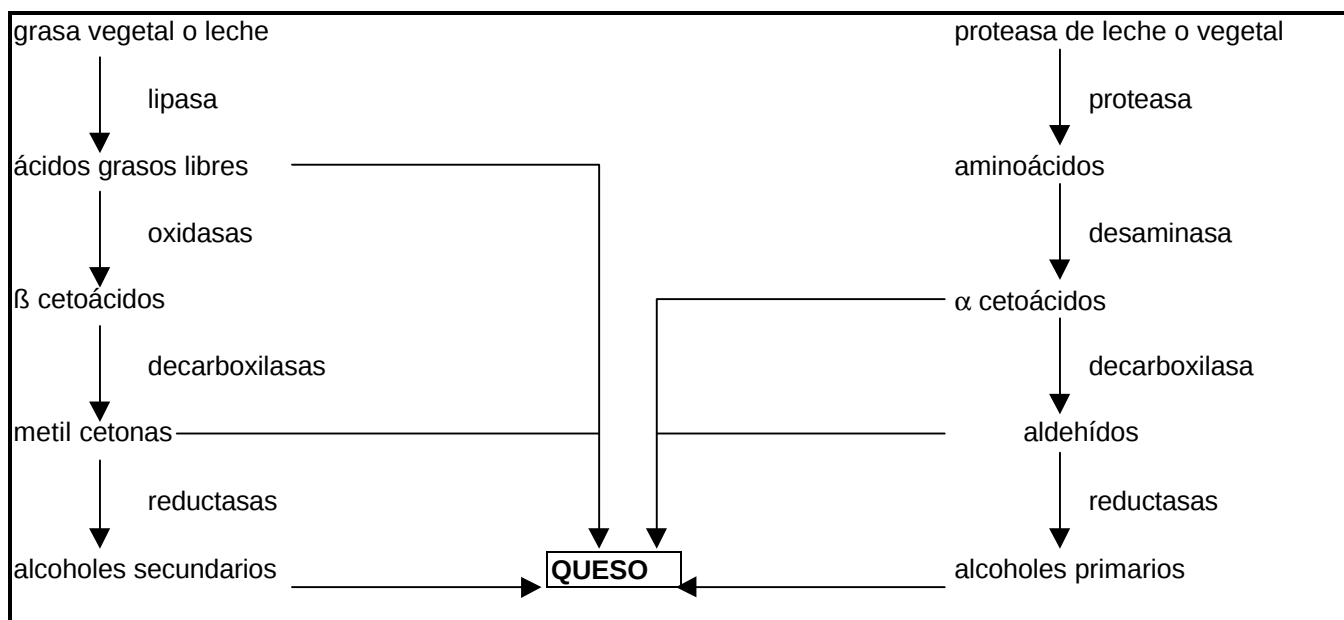


FIGURA 5.2

**Reacciones catalíticas para la formación de aldehído
(alcohol deshidrogenasa, ADH)**

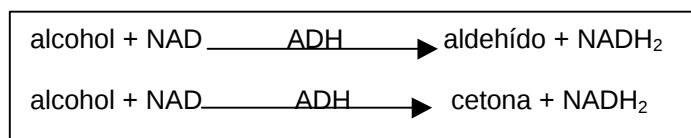


FIGURA 5.3

Producción de metanetiol (tioalcohol)

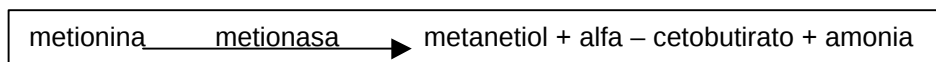
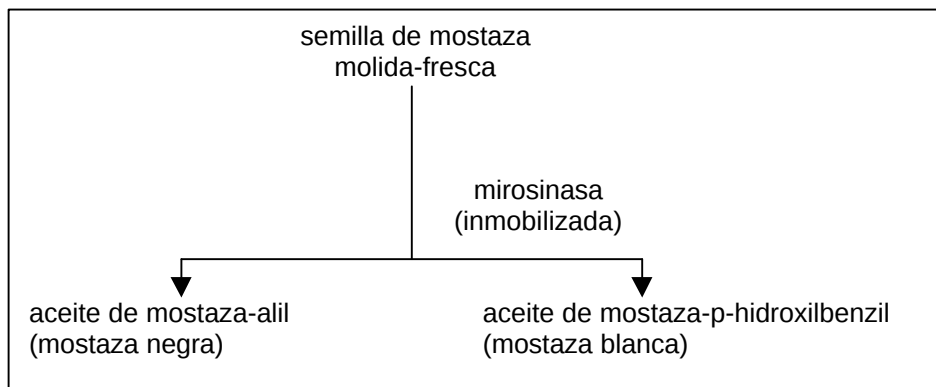


FIGURA 5.4
Obtención de aceites de mostaza



CUADRO 5.1
Compuesto utilizados como aromatizantes y saborizantes
“flavor”, producidos por medios microbiológicos

microorganismo	compuestos(s)	"flavor"
<i>Ceratocystis moniliformis</i>	3 metilbutilacetato γ - y α -decalactona geraniol, citrionelol, nerol, linalol, a terpenol	afrutado, plátano, pera, durazno, rosa
<i>Trametes odorata</i>	metil fenil acetato geraniol, citrionelol, nerol	afrutado, miel, rosa, anisado
<i>Trichoderma viride</i> <i>Polyporus durus</i>	6-pentil- α -pirona, γ -octalactona, otras lactonas	coco
<i>Sporobolimyces odorus</i>	γ -decallactona	durazno
<i>Pseudomonas perolens</i>	3-metoxi-3-isopropil pirazina	papa
<i>Streptococcus lactis</i>	metil butanol	malta
<i>Bacillus subtilis</i> <i>Corynebacterium glutamicum</i>	tetrametil pirazina	nuez

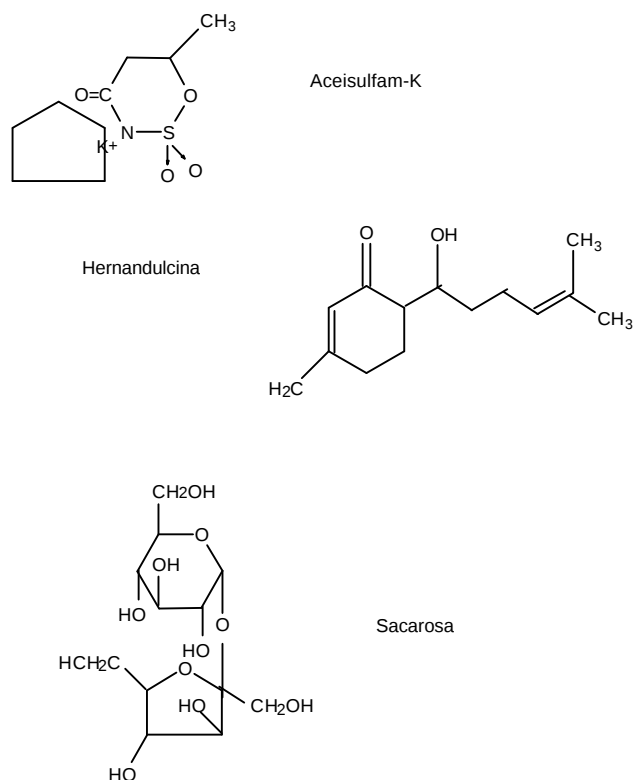
Probablemente uno de los saborizantes más empleados es la vainillina, la cual suple la escasez de vainilla natural. Al no existir una gran disponibilidad de vainillina se ha recurrido al uso de cumarinas las que también imparten un sabor semejante a la vainilla, sin embargo, las cumarinas se emplean como raticidas por ser anticoagulantes y por las lesiones que causan en hígado, razón por la cual se ha prohibido su uso en alimentos. En el Colegio de Farmacia de la Universidad de Texas, en Austin, se detectó cumarina en aproximadamente 90% de extractos de vainilla consumidos en México (Sullivan, 1981), lo cual puede representar además de las implicaciones toxicológicas, un posible fraude o un desconocimiento total por parte de algunos fabricantes. Antiguamente se usaban extractos de Tonka para realzar el sabor de vainilla, pero se descubrió que el principio activo era 7 dehidroxicumarina (umbeliferona) la cual también es tóxica

(Sullivan, 1982). En forma controvertida parece que existen interferencias entre las determinaciones de eumorina, hidroxycumarina, y etil vainillina. (Romero et al, 1986)

6. Edulcorantes

Los edulcorantes son compuestos que tienen gran importancia por el alto consumo que representan, son útiles para diabéticos o personas que deseen controlar su peso, (Figura 6.1). Son sustancias dulces pero que generalmente carecen de valor calórico, (Cuadro 6.1).

FIGURA 6.1



Al principio se usó dulcina (p-fenetol carbamida ó p-fenetil urea ó 4-etoxifenil urea o sucrol o valzin) y el "P-4000" (5-nitro propoxianilina) pero son extremadamente tóxicos por los carcinomas hepáticos que causan, la dulcina presenta una DL₅₀ de 1,0 g/kg en perros (oral), siendo descartado su uso. Estos compuestos fueron sustituyéndose por ciclamatos (también prohibidos), posteriormente por sacarina (Lindner, 1978) y más recientemente por aspartamo (Nutrasweet, 1981; Rodríguez et al, 1986). Dentro de los nuevos edulcorantes que se están desarrollando está el Alitamo.

CUADRO 6.1
Poder edulcorante relativo en base a Sacarosa (1,0)
de distintos Agentes Edulcorantes

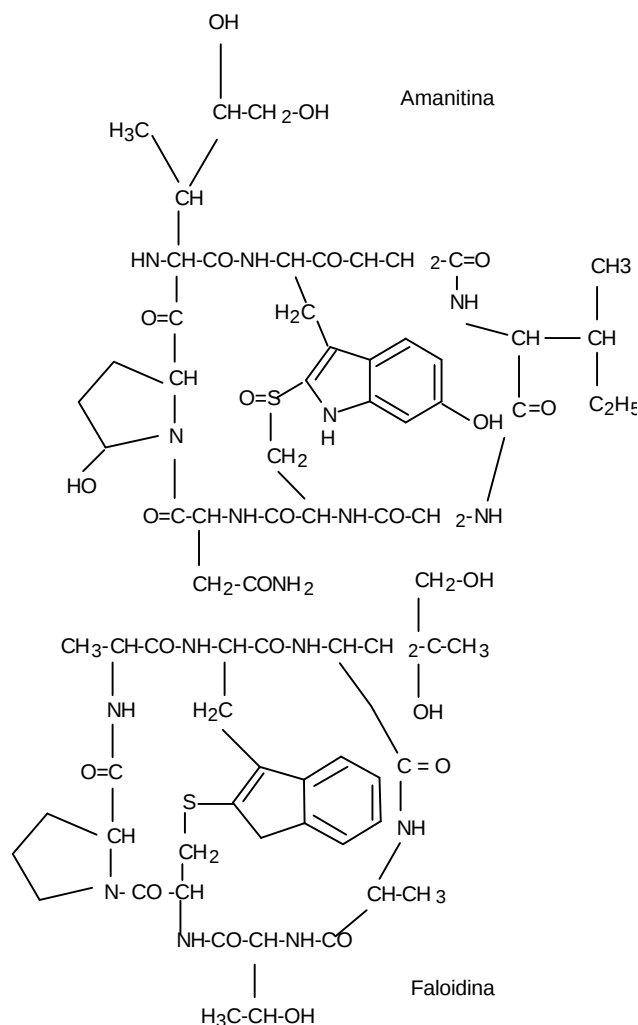
COMPUESTO	POTENCIA
Lactosa.....	0,4
Dulcitol.....	0,4
Sorbitol.....	0,5
Maltosa.....	0,5
Galactosa.....	0,6
D-glucosa.....	0,7
D-xilosa.....	0,7
Manitol.....	0,7
Glicina.....	0,7
Azúcar invertido.....	0,7 – 0,9
Glicerol.....	0,8
SACAROSA.....	1,0
Xilitol.....	1,0
D-fructuosa.....	1,1
p-Anisilurea.....	18,0
Ciclohexilsulfamato de Na (ciclamato).....	30,0 – 80,0
Cloroformo.....	40,0
Glicirricina.....	50,0 – 100,0
Dulcina (4-etoxifenilurea).....	70,0 – 350,0
Aspartamo (éster metílico de aspartil-fenilalanina)...	100,0 – 200,0
6-Clorosacarina.....	100,0 – 350,0
5-nitro-2-metoxianilina.....	167,0
Acesulfam K.....	130,0 – 200,0
5-metilsacarina.....	200,0
Sacarina sódica.....	200,0 – 700,0
n-hexilcloromalonamida.....	300,0
Estesvioso.....	300,0
Naranginina dehidrochalcona.....	350,0
Filodulcina.....	400,0
Lo-Han.....	400,0
1-bromo-5-nitroanilina.....	700,0
5-nitro-2-etoxianilina.....	950,0
Hernandulcina.....	1000,0
Perillaldehído antio-aldoxina.....	2000,0
Neohesperidina dehidrochalcona.....	2000,0
Monelina.....	2000,0 – 2500,0
Taumatina.....	2500,0
5-nitro-propoxianilina (P-4000).....	4000,0

6.1 Ciclamato

El ciclamato es la sal sódica del ácido ciclohexisulfamílico, fue descubierto en 1937 en la Universidad de Illinois (Figura 6.1.1). Es 30-35 veces más dulce que el azúcar de caña (0,17% en solución). En los años sesenta se comienza a observar que la ciclohexilamina, producto de la degradación de ciclamatos causaba daño en cromosomas, deformaciones en fetos, así como

carcinomas en vejiga de varios animales; además tiene cierta acción simpaticomimética, ya que libera catecolaminas en las terminaciones simpáticas, por lo cual está prohibido su uso (Bryan y Erturk, 1970; Hodge, 1973 y Price, 1970).

FIGURA 6.1.1



Probablemente parte de la mala fama que tienen los aditivos, sea debido a la falta de un consenso en el uso de edulcorantes, por ejemplo en Europa (Alemania) y Brasil existen compuestos que usan combinaciones de ciclamato y sacarina como edulcorantes, mientras que en la mayoría de los países se ha prohibido el uso de ciclamatos.

6.2 Sacarina

La sacarina es el anhídrido del ácido sulfoaminobenzoico en forma de sal sódica o cálcica. Es 550 veces más potente que el azúcar de caña, pero para fines prácticos se considera como 300 veces. Se elimina sin modificaciones en orina, no es calórica, tiene un resabio amargo después de ser ingerida (a concentraciones altas 1:10 000- se vuelve amarga). Tiene un efecto sinergista con el ciclamato, además de que es termoestable. Actualmente persisten grandes dudas de si es o no

cancerígeno a los niveles recomendados de uso, ya que experimentos toxicológicos en ratas, indican la ausencia de malformaciones en fetos, tumores o cáncer en la vejiga de ratones (Graham, 1981, Jacobson. 1972).

6.3 Taumatina

La taumatina es una proteína con propiedades edulcorantes, probablemente sea una de las moléculas más potentes respecto a este sabor, ya que es 2,500 veces más dulce que el azúcar. Se extrae de la planta africana *Thaumatococcus daniellii*. Presenta un resabio dulce persistente, lo que la hace poco atractiva. Está aprobada para su uso en alimentos en la Gran Bretaña (Higginbotham, 1984). Esta proteína puede producir anticuerpos anafilácticamente. No se le ha encontrado problemas de mutagenicidad pero sí de sensibilización (Higginbotham, et al 1983). Se pueden extraer las proteínas conocidas como taumatinas I y II y cuyos pesos moleculares son respectivamente: 22 209 y 22 293 daltons; ambas son de carácter básico y su punto isoeléctrico se sitúa en 11,5.

Como otras proteínas, las taumatinas además de ser intensamente dulces, actúan también como potenciadores de ciertos sabores cuando son empleadas en concentraciones por debajo de su umbral de dulzor, que es de 5×10^{-5} %. El dulzor que imparten tarda algunos segundos en percibirse pero es muy intenso y sin notas extrañas como las presentes en el caso de la sacarina o la glicerina.

Las taumatinas son altamente solubles en agua fría (hasta un 60,0 % p/v) y esta solubilidad depende como en todas las proteínas, del pH y temperatura. Es notable su resistencia a la desnaturalización por calor y ésta es debida a la presencia de ocho enlaces disulfuro en su estructura, de modo que resisten temperaturas de hasta 100°C sin mayor alteración de su estructura y sin pérdida del poder edulcorante; en este aspecto es interesante hacer notar que ciertos polisacáridos ácidos como las carrageninas pueden interactuar con las taumatinas (básicas) reduciendo sus efectos edulcorantes.

Otra particularidad importante de las taumatinas, radica en que el umbral de percepción de ciertos sabores, se reduce considerablemente al emplearlas a concentraciones bajas, como en el caso de sabores de menta, donde éste se disminuye diez veces. En otros casos como fresa, naranja y en general frutales, el umbral se reduce 2 o 3 veces. En Gran Bretaña, las taumatinas se emplean comercialmente en gomas de mascar, en café soluble, bebidas carbonatadas y en algunos otros saborizantes artificiales. En general ha tenido una amplia aceptación, incluso se le considera como un alimento. La asociación de productores de sabores (Flavor and Extract Manufacturers ' Association, FEMA) la considera como GRAS (Staff, 1996)

6.4 Acelsufam K

El acelsufam K es un derivado sintético muy similar a la sacarina. Hasta el momento no se han encontrado efectos adversos, es 150 veces más potente que el azúcar. Se le permite su uso en el Reino Unido y recientemente aprobado en los Estados Unidos de América (Higginbotham, 1984; Luck, 1981).

6.5 Esteviósidos

Los esteviósidos son edulcorantes 300 veces más dulces que la sacarosa, se obtienen de las hojas de la planta *Stevia rebaudiana* del Paraguay y otras regiones de América del Sur donde se le llama hierba dulce o Caá-ché. Se le utiliza en el Japón pero quedan dudas sobre su seguridad de uso ya que faltan datos toxicológicos que prueben su inocuidad (Cernadas y Pryluka, 1985).

6.6 Hernandulcina

Se le conoce desde la época de los aztecas, se le ha aislado de la "hierba dulce" pero junto con la extracción de hernandulcina se encuentra al alcanfor, lo cual hace que esta planta sea abortiva.

6.7 Glicirricina

La glicirricina es conocida comúnmente como un enmascarador de los malos sabores de los medicamentos, por lo que se le emplea más como saborizante que como edulcorante, ya que a concentraciones elevadas causa edemas e hipertensión.

6.8 Dehidrochalconas

Las dehidrochalconas son otros compuestos que se obtienen de cítricos y que poseen propiedades edulcorantes, por ejemplo la dehidrochalcona de neohesperidina. Su limitación es el alto costo de su producción, así como completar la serie de análisis toxicológicos que garanticen su inocuidad, a pesar de que se les conoce desde hace tiempo como potentes edulcorantes.

6.9 Lycasina

Entre los nuevos edulcorantes se tiene a la "Lycasina" que es un jarabe hidrogenado de maltosa y glucosa a partir de la hidrólisis enzimática de almidones. Este producto no posee azúcares reductores y por tanto no tiende a caramelizarse o a las reacciones de Maillard (Whitmore, 1983).

6.10 Lactitol

Lactitol (4-O-(β -galactosil) –D-gucitol) es una molécula no cariogénica, con 40% del poder edulcorante de la sacrosa. Actualmente se usa en diferentes países como Japón, Canada, Australia, etc. Un uso importante es para diabéticos, ya que no incrementa los niveles de insulina o de glucosa. Se comercializa como Lactyl en Holanda (Blankers, 1995).

6.11 Aspartamo

El aspartamo está formado por el L-ácido aspártico y el metiléster de la L-fenilalanina. Es fácilmente asimilado por los humanos y se biotransforma en aminoácidos libres. Este producto puede ser ampliamente usado, a excepción de un pequeño grupo de recién nacidos que presentan una deficiencia genética conocida como fenilcetonuria o sea la imposibilidad de metabolizar fenilalanina, por lo cual las madres embarazadas deben tomar ciertas precauciones para proteger a sus hijos. Los niveles a los cuales se considera tóxica la fenilalanina son de 100 micromoles por decilitro de plasma; 50 micromoles en mujeres embarazadas. Valores de más de 20 mg por decilitro de plasma están asociados a retraso mental.

Otro producto de biotransformación del aspartamo es el metanol el cual puede acumularse como formato, sin embargo, no se le ha detectado en orina o sangre después de haber ingerido aspartamo. También cabe la posibilidad de que el aspartamo sea incorporado al metabolismo de las proteínas o bien ser degradado hasta dióxido de carbono (Horwitz y Bauer-Nehrling, 1983).

Por otro lado, puede ser útil para diabéticos y otras personas que necesiten restringir la ingesta de carbohidratos, sin que se sacrifique el sabor dulce. Es aproximadamente 200 veces más dulce que la sacarosa, lo que hace se ingiera aproximadamente un décimo de calorías respecto al azúcar de mesa. Otra ventaja es que no posee sabor metálico, resabios amargos, adicionalmente intensifica los sabores de frutas (Inglett, 1981; Nutrasweet, 1981; Pintauro, 1977).

7. Nitratos y nitritos

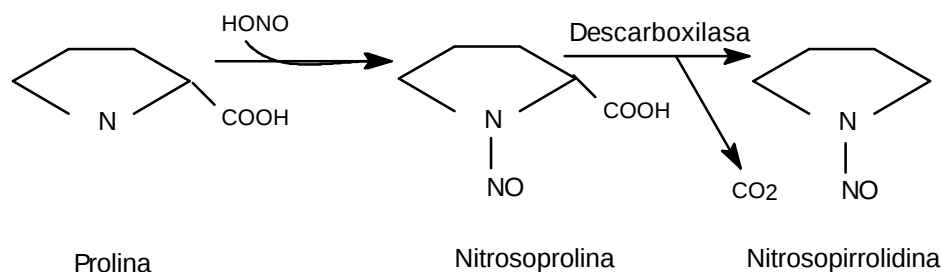
El primer caso registrado por intoxicación debido al consumo de nitratos (25% peso seco) fue en 1895 con ganado, observándose convulsiones, diuresis, colapso y cianosis, la sangre tenía una coloración negruzca debido a la formación de metahemoglobina y se sabe que cuando ésta alcanza concentraciones mayores del 79% se produce anoxia (Wolff y Wasserman, 1972). En algunos vegetales se puede encontrar un alto contenido de nitratos debido al uso de fertilizantes, como pudiera suceder en varias hortalizas. En humanos, estos son biotransformados a nitritos por la flora intestinal, incluso puede causar cianosis en niños.

En embutidos produce la fijación del color rojo, formando la nitrosohemoglobina de la carne curada, aunado a esto se presentan también algunos cambios sensoriales favorables. Siendo por demás importante en el control de la germinación de las esporas del *Cl. botulinum*, a las cuales inhibe quedando, por lo tanto protegido el consumidor. Se han recomendado algunas alternativas tanto físicas como químicas para sustituir nitratos y nitritos, sin embargo, no se ha encontrado todavía ninguna solución completamente satisfactoria (Christiansen, 1980; Miller, 1980; Sofos y Busta, 1980). Otra aplicación de los nitritos es como antídoto en la intoxicación por cianuro, usándose a concentraciones de 30 a 300 miligramos (Wolff y Wasserman, 1972).

Los nitratos se usan en concentraciones de 200 mg/Kg en carnes crudas, estos son reducidos a nitritos y a su vez forman óxidos de nitrógeno que se combinan con mioglobina resultando en nitrosomioglobina a través de la formación del ácido nitroso (HONO) en un medio acuoso. En este caso, son un ejemplo de tóxicos generados por un proceso.

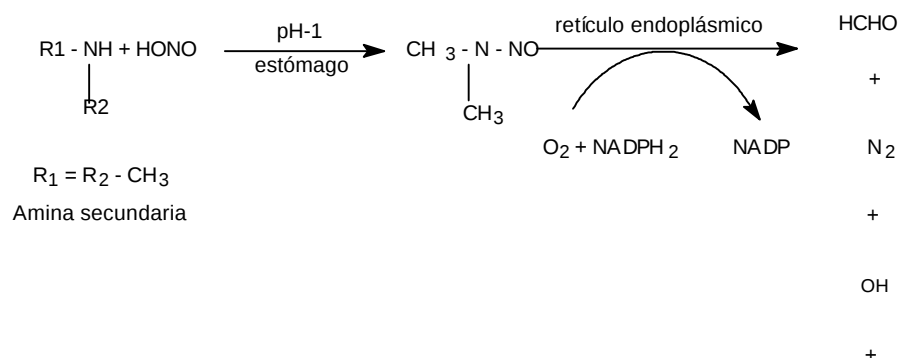
Durante el cocimiento o fritura de proteínas (tocino) se liberan aminoácidos como prolina, hidroxiprolina, arginina, lisina, etc. Al igual que algunas aminas secundarias como la cadaverina y la putrescina, compuestos que a su vez pueden reaccionar con el ácido nitroso en las condiciones ácidas del estómago, formándose nitrosaminas del tipo nitrosopirrolidina (Figura 7.1) que es un potente carcinógeno del tracto digestivo, tracto urinario, hígado y tejidos reproductores (Kakuda y Gray, 1980; Pensabene, et al 1974; Pensabene y Fiddler, 1983; Royers, 1974; Sekzawa y Shibamoto, 1980).

FIGURA 7.1



El ADN puede metilarse a partir de las nitrosaminas formadas en el estómago para que éstas a su vez formen el ion metilcarbonio, capaz de metilar ADN, ARN y proteínas (Figura 7.2), así la secuencia normal del ADN, se verá alterada durante la replicación.

FIGURA 7.2



8. Cloruro de sodio

Dentro de los minerales el que más destaca es el sodio, empleado como sal de mesa. Se considera que es necesario ingerir diariamente de 0,1 a 0,2 g de sodio para cumplir con los requisitos mínimos de funcionalidad biológica, pudiéndose elevar esta ingestión hasta 3,3 g sin causar alteraciones (Marsh, 1983). El papel que juega el sodio es el mantener la neurotransmisión, así como la regulación del balance osmótico y presión sanguínea e indirectamente interviene en el metabolismo de carbohidratos y proteínas (Fregly y Karl, 1982; Institute of Food Technologists, 1980; Karl, et al 1980) (Cuadro 8.1).

CUADRO 8.1

Consumo de cloruro de sodio e hipertensión

REGIONES	INGESTA/PERSONA/ DÍA/G	HIPERTENSIÓN % POBLACIÓN
Japón	23,0	23,0 – 25,0
América del Norte	12,0	4,0 – 7,0
Europa Occidental	11,0	5,0 – 8,0
Cercano Oriente	7,5	4,0 – 5,0
América Latina	4,5	2,0 – 3,0
África	1,2	0,1 – 0,5

Recientemente se ha demostrado que una de las principales causas de hipertensión es el consumo elevado de sal, como sucede en la sociedad japonesa y estadounidense, donde el promedio de consumo es de 10 a 12 g de sal por día. Un alto consumo de sodio, trae como consecuencia un aumento en el volumen de líquidos extracelulares, originando un aumento en peso debido al incremento de retención de agua y por consiguiente un aumento en la presión arterial o hipertensión. La hipertensión aumenta el riesgo de ataques cardíacos, daño al riñón y muerte por paro cardíaco (Mattei-Salinas, J. 1982; Sebraneck, J.G., et al 1983; Wekell, J.C., et al 1983; Wolf, I.A., et al 1983).

Debido a estos problemas, se ha recomendado una reducción en el consumo de sal, sin embargo hay que recordar que es el ion sodio el que causa problemas, encontrándose no sólo como sal de mesa (Shank, et al 1983), sino en otras formas, por ejemplo como parte de diferentes aditivos, sea, el glutamato monosódico o como los conservadores ya citados, benzoato de sodio, propionato de sodio, etc., o bien puede añadirse como parte de un proceso, como es el caso de la

elaboración de vino en algunos países, donde éste se pasa por columnas intercambiadoras de iones, los cuales ceden iones sodio para solubilizar compuestos (taninos) y no se produzca un sedimento indeseable en los vinos. En la elaboración de quesos la sal influye en la textura, sabor y control microbiológico y en forma similar en los embutidos. Es necesario resaltar que no está totalmente aceptado que la sal cause hipertensión, ya que por ejemplo, existen varias personas a nivel mundial que son hipertensas esenciales o primarias, en donde no están claros los posibles factores que ocasionan esta hipertensión. (Institute of Food Technologists, 1980)

Nuevas evidencias respecto al consumo de sal sugieren que es más importante el balance alimenticio y de iones, que una ingesta directa de sal, además se requiere que los grupos de alto riesgo limiten la ingesta de sal, como lo son: fumadores, familiares con problemas de hipertensión, obesos y alcohólicos. (World Report, 1989)

9. Sulfitos

Dentro de este grupo se incluye SO_2 , sulfito, bisulfito y metasulfito. Se usan en jugos, jarabes, frutas secas y vinos. Son efectivos contra levadura, hongos y bacterias. Su uso está limitado a 500 mg/kg ya que se vuelven intolerables al paladar. Los vinos fabricados en Estados Unidos de América no deben de contener más de 350 mg/kg de SO_2 . Otro uso de sulfitos es en la elaboración de pasteles y galletas, evitando que éstas se vuelvan pegajosas. Fueron "GRAS", y actualmente deben ser declarados en la etiqueta cuando sean detectados a 10 microgramos por kilogramo, no deben de usarse en alimentos que contengan tiamina (vitamina B_1) ya que la destruyen. Se ha reportado que fueron usados para regenerar el color rojo en carne descompuesta (Graham, 1981) encubriendo olores y sabores pútridos, práctica que no debe ser empleada por el fraude que representa, además del riesgo a que se expone al consumidor. (Federal Register, 1986)

Recientemente se puso en duda el papel que juegan los sulfitos empleados para que las verduras mantengan su aspecto fresco, ya que se ha detectado que estos pueden causar alergias en algunas personas hipersensibles. Las reacciones que presentan entre personas con problemas asmáticos y que sean sensibles a sulfitos son: cosquilleo, náusea, diarrea, falta de respiración, shock, coma, daño cerebral y muerte (Toufexis, 1985).

10. Ácidos orgánicos

Se tienen diferentes ácidos provenientes muchos de ellos del metabolismo de diversas plantas y animales como: el láctico, tartárico, cítrico, fórmico, acético, succínico, adípico, fumárico, malónico, etc. Estos ácidos actúan impidiendo el crecimiento bacteriano y la germinación de esporas. También refuerzan sabores (están aprobados para encubrir algunos defectos de procesamiento térmico) y pueden regular el pH. Actúan sinérgicamente con los antioxidantes. Influyen en la viscosidad, así como en la fluidez de los diferentes componentes de repostería. Se han usado para cambiar los puntos de fusión en quesos. En general los ácidos son cristalinos y poco hidrofílicos, por esto se emplean para la elaboración de bebidas instantáneas en polvo. (Dziezak, 1990)

Los ácidos cítrico, malónico, succínico y tartárico se encuentran en frutas y verduras. Otros ácidos son el resultado del metabolismo de microorganismos como el láctico, acético y succínico. En general son poco tóxicos, fácilmente degradables y carecen de acción farmacológica. El ácido cítrico tiene afinidad por el calcio o sea que puede inhibir su absorción. El ácido málico se encuentra en manzana, durazno, plátano, cereza, higo, naranja y frijol (Gardner, 1966). Dentro de estos ácidos, el oxálico puede ocasionar la formación de cálculos en riñón debido a su lenta eliminación, también interfiere con la absorción del calcio y se le encuentra en espinaca y ruibarbo.

10.1 Ácido láctico

Es uno de los ácidos ampliamente distribuidos en la naturaleza, y uno de los primeros ácidos usados en alimentos, aunque comercialmente se produce solo desde hace 60 años y se ha vuelto importante en los últimos 20 años.

Es un líquido no volátil viscoso, incluido en la lista de la FDA de las sustancias generalmente reconocidas como seguras. El ácido láctico grado alimenticio se encuentra disponible en soluciones acuosas al 50 y 88%, las cuales son prácticamente inodoras e insípidas. El ácido láctico es muy soluble en agua. Una propiedad inusual de este ácido, es la de la que sufre esterificación por si mismo aún en soluciones acuosas.

Si una solución de ácido láctico se calienta hay deshidratación entre el grupo hidroxilo alfa de una molécula y el grupo carboxilo de otra molécula formando una serie de ácidos polilácticos, los cuales incluyen: ácido lactiláctico, el trímero lineal y polímeros. Estos productos de condensación se encuentran en todas las soluciones que contengan más del 18% del ácido láctico, sin embargo la hidrólisis al ácido monomérico ocurre cuando es diluido en agua.

Su sabor ácido es suave y no enmascara sabores débiles o tenues. Cuando es adicionado a los alimentos sus funciones principales son como acidulante, realzador de sabor y como conservador. Entre las aplicaciones del ácido láctico se incluyen: confitería, productos lácteos, productos cárnicos, cerveza, vino, bebidas y productos horneados. En aceitunas españolas se usan para inhibir la fermentación y también el deterioro. En vino se usa para acidificar el mosto, en productos dulces congelados imparte un sabor a "leche" y no enmascara otros sabores. Se usa también en la producción de estearoil lactato de sodio el cual se usa como acondicionador de masas para productos de panadería, y el lactato de calcio que es una sal muy soluble en agua se usa como agente gelificante en pectinas demetiladas.

El ácido láctico es un producto intermediario del metabolismo de los aminoácidos (alanina, serina, ácido aspártico y ácido glutámico) y carbohidratos (glucosa y glucógeno), de los mamíferos y del hombre. En las plantas es un producto intermediario del metabolismo de los carbohidratos. En algunos microorganismos es el producto final del metabolismo de los carbohidratos.

El ácido láctico una vez formado no puede ser metabolizado a menos que regrese a ácido pirúvico y esta reacción solo ocurre en condiciones anaerobias. En la naturaleza el ácido láctico se origina principalmente de la glucosa y el glucógeno y no se necesita oxígeno para la conversión de estos sustratos, esta conversión suministra energía a la célula si se encuentra en condiciones anaerobias. En animales, plantas y microorganismos aerobios esta conversión de glucosa o glucógeno en ácido láctico es llamada glicólisis. En microorganismos aerobios el ácido láctico es el producto final del metabolismo y a esta ruta metabólica se le llama fermentación láctica la cual es de gran importancia industrial. La glicólisis produce 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa y la fermentación láctica produce 3 moléculas de ATP por molécula de glucosa. La glicólisis es de significancia fisiológica como el suministro de energía en situaciones de deficiencia de oxígeno para órganos como el músculo esquelético, corazón y cerebro. Dos tipos de fermentación láctica son conocidas, llamadas fermentación homoláctica y heteroláctica, la primera produce predominantemente o exclusivamente ácido láctico y la segunda produce aparte de éste, ácido acético, etanol, dióxido de carbono y ácido fórmico.

Las lactobacterias homolácticas sintetizan L (+) o la mezcla racémica, con excepción del *Leuconostoc* que solo sintetiza el ácido D (+). Las bacterias heterolácticas sintetizan la mezcla racémica y principalmente el ácido dextrógiro.

El ácido láctico es prácticamente no tóxico como lo muestran las altas dosis y las DL₅₀ obtenidos de la aplicación en mamíferos y el hombre, los cuales toleran una ingestión diaria de 1500 mg/kg de peso. Los signos clínicos de una dosis tóxica incluyen excitación, disnea y taquicardia. Ratas que han sido alimentadas con una dosis diaria de 1-2 g/kg. de peso por 14-16

días no mostraron acumulación del ácido láctico. Los perros toleran de 600-1600 mg/kg. de peso administrado oralmente 42 veces durante dos y medio meses. Una dieta conteniendo 0.4% ácido DL láctico no tuvo influencia sobre el crecimiento de la segunda semana de vida en bebés.

Entre las aplicaciones del ácido láctico están la preparación de dulces con un sabor ácido (caramelos duros con sabor a frutas), caramelos, jaleas, malvaviscos, rellenos sabor a chocolate, para evitar efectos laterales de los aditivos ácidos como la inversión de la sacarosa o la degradación hidrolítica de gelatina u otros espesantes. El ácido láctico como amortiguador es una mezcla acuosa de ácido láctico y del lactato de sodio con un contenido en peso seco de 75 a 80% y un pH promedio de 2.9 a 3.0. Se pueden hacer mezclas de este ácido con 25% de ácido cítrico de peso seco y un pH entre 2.9 y 3.0, esta mezcla tiene la ventaja de que posee un sabor ácido refrescante y una muy baja tendencia a la inversión. Otros usos es en el ensilaje de alimentos, iniciadores de cultivos lácteos y de panificación.

Los métodos comerciales para producir ácido láctico son por fermentación y por síntesis. La fermentación puede ser mejorada en cuanto a estabilidad en el color pasando el líquido de la fermentación por una resina de intercambio iónico. Uno de los métodos sintéticos para la producción de ácido láctico es por la oxidación del propileno.

10.2 Ácido fosfórico

Es el único de los ácidos inorgánicos usados ampliamente en la industria de los alimentos. La roca fosfórica es la fuente de este ácido, es considerado como uno de los acidulantes fuertes y económicos, este ácido ofrece las siguientes funciones:

- a) acidificar
- b) controlar el pH
- c) acomplejamiento de cationes metálicos que pueden promover degradación del producto.

El ácido y algunas de sus sales son sustancias GRAS, estas incluyen fosfatos de amonio mono y dibásicos; fosfato de calcio mono, di y tribásicos; pirofosfato ácido de sodio; fosfato de sodio y aluminio; tripolifosfato de sodio (que se usan como agentes leudantes y secuestrantes), el glicerofosfato de calcio; fosfato de calcio mono; di y tribásico; el fosfato férrico; el pirofosfato de sodio y hierro y el fosfato de magnesio mono y dibásicos (se usan como nutrientes y complementos dietéticos).

En bebidas carbonatadas como las de cola, son de los principales productos donde se usa el ácido fosfórico, pues este es muy soluble en agua fría carbonatada. También se usa para ajustar el pH en la producción de queso y cerveza. En el procesamiento de grasas y aceites vegetales para controlar el pH e inactivar iones metálicos que puedan catalizar reacciones de oxidación. En mermeladas y jaleas se usa como agente regulador de pH y para asegurar la fuerza del gel, así como agente quelante de cationes metálicos que pueden oscurecer el color de las jaleas, también actúa como realzador de sabor y como conservador de la viscosidad.

10.3 Ácido tartárico

El ácido tartárico está reconocido como sustancia GRAS por la FDA, para propósitos misceláneos en alimentos y bebidas. Está registrado como un ingrediente opcional en estándares para jaleas y mermeladas. Además de la forma no disociada de este ácido, al tartrato de sodio y potasio, y al bitartrato de potasio, se les considera como ingredientes directos de alimentos con condición GRAS.

En estudios toxicológicos del tartrato de aluminio y del tartrato de sodio, se vio que no produce encefalopatía cuando es inyectado intracerebroventricularmente en ratas. Así mismo la prueba de ames da también cierta seguridad en su uso.

Contrario a encontrarse propiedades tóxicas a este ácido, los estudios generalmente van encontrando nuevas propiedades terapéuticas, como son acción antidiabética en ratas, acción curativa o de alivio de arritmias cardiovasculares en gatos, etc.

El ácido tartárico se usa principalmente para bajar el pH y resaltar el sabor ácido en alimentos. Con este objetivo se usa en bebidas con sabor a uva, naranja, limón, etc., y en gelatinas, caramelos y otros. Es el acidulante sólido con mayor solubilidad en agua. Este ácido es también usado para prevenir decoloración en quesos y como agente quelante de iones para alimentos que contienen grasas y aceites.

El tartrato ácido de potasio (cremor tártaro) es usado principalmente como componente de sistemas leudantes para fabricación de pasteles; también se usa como modificador de propiedades de flujo en la preparación de caramelos, en chocolates, quesos, arroz mejorado, gomas de mascar y mejorador de la suavidad de carnes.

Se empleó como componente de un aditivo diseñado para acompañar mezclas secas basadas en albúmina de huevo, con fines de emulsificante. En Japón se ha utilizado en alimentos ricos en fibra, que sólo contiene fibra comestible, ácido tartárico, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino y uno de un metal alcalinotérreo.

Se usó la sal disódica del ácido tartárico en una mezcla sazonzadora para preparación de vegetales encurtidos. La sal del ácido tartárico mejora el sabor e imparte estabilidad en el encurtido a los 5'-nucleótidos que forman parte de la mezcla. El ácido tartárico ha servido como mejorador de harina de pobre calidad para el horneado. Además el cremor tártaro ha sido usado en la formulación de agentes antienviejecimiento para las mezclas de horneado. También en Japón, una compañía empleó este ácido como parte de una mezcla crioprotectora contra la desnaturalización por congelación de una pasta de pescado empleada para hacer un alimento llamado kamaboko (Surimi). La FDA informa sobre los usos que se le dan al ácido tartárico y sus sales:

- a) Ácido tartárico: como agente de control de pH, resaltador del sabor, saborizante, inductor de firmeza y humectante.
- b) Tartrato ácido de potasio: como antiglomerante, antimicrobiano, leudante, controlador de pH, surfactante, ayuda en formulación y procesamiento, estabilizador, espesante y humectante; en productos horneados, gelatinas, confitería, helados, pudines, jaleas, mermeladas y caramelos duros y suaves.
- c) Tartrato de sodio y tartrato de sodio y potasio: como emulsificantes, controladores pH en quesos, jaleas y mermeladas. La sal sódica es, además, usada en grasas y aceites.

10.4 Ácido fumárico

El ácido fumárico y sus sales de calcio, magnesio, potasio y sodio están aprobados para su uso en alimentos no estandarizados, pero requieren aprobación de la FDA o del ministerio de salud correspondiente. El fumarato ferroso es considerado como sustancia GRAS para su uso como ingrediente directo de alimentos y fórmulas infantiles.

Este ácido parece poseer propiedades neurotóxicas en ratas y, relacionada con esta propiedad, se ha estudiado su efecto de alterar la conformación de proteínas de membrana de eritrocitos. En otro estudio, el ácido fumárico aumentó la concentración de cadmio acumulándose en hígado y riñón de cerdos, bajo una dieta que contenía 1,1 mg Cd/kg con un suplemento del 2% de ácido fumárico.

En cerdos se observa que a niveles del 2% de ácido fumárico en la dieta no se afectan la ingesta diaria ni la digestibilidad proteica; incluso elevándose a un 4-7% de la ganancia en peso diaria promedio y del 5-10% en la eficiencia de conversión alimenticia.

Respecto a la prueba de Ames, el ácido fumárico resultó negativa. En forma relacionada, el ácido fumárico contrarresta la actividad tóxica de aflatoxina B1 por medio de una promoción de la síntesis de DNA en hepatocitos de ratas.

El ácido fumárico imparte un sabor ácido equivalente al de los ácidos cítrico, málico y tartárico, con 2/3 de la cantidad necesaria, pero su baja velocidad de disolución contrarresta esa ventaja. Entre los productos alimenticios en los que se emplea el ácido fumárico se encuentran: bebidas de frutas, gelatinas, rellenos de pasteles, pan de centeno y masas refrigeradas de bisquets. En vinos, se usa como acidulante y agente clarificante. Por su alta resistencia a absorber humedad, es usado en mezclas secas. Por su acción antioxidante se usa para la prevención de rancidez en mantequilla, queso, leche en polvo, embutidos, papas fritas, para encurtidos (caviar y frutas), etc.

Al igual que el ácido tartárico, se usó para proveer suavidad a la carne, y para mejorar el sabor de arroz cocido. En pescados y mariscos enlatados, se empleó fumarato de sodio para prevenir el oscurecimiento de la superficie interior de las latas. En otros estudios se empleó eficazmente, junto con ciclodextrina, para retener un buen sabor y controlar el olor penetrante a pescado. La sal de magnesio se ha empleado como acarreador de saborizantes volátiles, colorantes, sólidos de jugos de frutas o verduras, o carbohidratos higroscópicos.

11. Gomas

Entre las gomas destaca una gran variedad de compuestos que principalmente su función es modificar la textura de alimentos, éstos pueden ser desde exudados hasta sensitivos como se aprecia en el Cuadro 11.1.

CUADRO 11.1

Hidrocoloides empleados en alimentos

Exudados	Extractos	Harinas	Biosintéticos	Sintéticos
Arabiga Ghati Karaya Tragacanto	algas a) agar b) carragenina c) furcelano plantas a) pectina b) arabinogalactano animales a) gelatina cereales a) maíz b) avena vegetal a) oca	Semillas a) algarrobo b) guar c) tara d) tamarindo e) quince f) psylum Cereales a) maíz b) trigo c) centeno Tubérculos a) papa b) konjac mannan Raíces a) tapioca	dextranos xantanos curdlan gellan pullulan	CMC propilglicolalginato pectinas metoxiladas

11.1 Gelatina

Causa una consistencia semisólida, proviene de la degradación de la colágena (proteína parcialmente hidrolizada), al 10% forma un gel que retiene el 90% de agua. Conviene señalar que este tipo de alimento posee una gran popularidad entre las personas convalecientes ya que se piensa popularmente que es un alimento bastante completo, sin embargo, las proteínas de la colágena prácticamente no poseen aminoácidos esenciales, se puede considerar como un alimento de fácil digestión, con cierto poder calórico.

11.2 Carragenina

Se obtiene de algas rojas (*Chondrus crispus* o *Irish moss*), estructuralmente está formada por D y L galactosa 3-6 anhidro D-galactosa y por grupos sulfato. Se usa en jaleas, mermeladas, pasteles, embutidos y pescados. Dan consistencia a los zumos de frutas y otras bebidas. Estabilizan la espuma de cerveza y emulsifican los aceites de aderezos (Graham, 1981). Hay alguna evidencia que la carragenina puede ser nociva causando úlceras en intestino grueso y en recto. Aparentemente la carragenina priva de su capa mucosa a la pared interna del intestino, al formar complejos con las mucoproteínas, dejándola así directamente expuesta a la acción de sustancias agresoras provenientes de bacterias. La carragenina también inhibe la acción proteolítica del jugo gástrico, en este aspecto puede ser útil para el tratamiento de úlcera gástrica. Vale la pena resaltar que las carrageninas que causan problema son las de bajo peso molecular, pero las que se usan en alimentos son precisamente las de peso molecular elevado.

11.3 Carboximetilcelulosa

Es estabilizadora y emulsificante de helados y pasteles. No se transforma en el organismo. No tiene valor alimenticio y se excreta sin modificaciones en heces.

12. Emulsificantes. Polisorbatos

Son del tipo de polietilenglicol, sorbitan monoestearato (Tween's), triestearato y monooleato. Son emulsificantes de aceite disperso en agua. Se usan en productos de panadería, ya que mantienen suaves los panes evitando rancidez. Por lo general se emplean concentraciones del 0,01%, mientras que al 25% favorecen la formación de cálculos en la vesícula, causan diarrea; daño al riñón, hígado e intestino delgado; además de causar retardo en el crecimiento. Aparentemente no son carcinogénicos. Los polisorbatos son biotransformados por la parte de ácido graso (oleato, estearato), el cual se puede absorber en el intestino para su metabolismo. La parte restante subsecuentemente es eliminada por la orina (5%) o bien en su mayoría por heces (95%).

13. Antiglomerantes

Estos tienden a absorber 3 veces de líquidos respecto a su peso, como el bióxido de silicio, carbonato de magnesio, estearato de calcio, óxido de magnesio, fosfato tribásico, etc. Principalmente se emplean en bebidas en polvo, consomés, harinas, sales de cura, productos deshidratados en polvo como lo son: tomate, ajo, cebolla, chiles, etc.

14. Sustitutos de grasa

Ante las demandas actuales de dietas con bajo contenido calórico, además de edulcorantes bajos en calorías, se tiene la demanda de grasas o compuestos que las sustituyan sin que aporten una gran cantidad de calorías (Cuadro 14.1). Un ejemplo de estos compuestos es "Oatrim", la cual fue desarrollada por George Inglett, a partir de harina de avena hidrolizada. Su producción implica una hidrólisis enzimática, obteniendo una fibra soluble de beta-glucano (cadenas de glucosa unidas en la posición beta) y amilodextrina (cadenas cortas de almidón); entre sus aplicaciones están: productos de panificación, cárnicos, aderezos para ensaladas y últimamente bebidas lácteas sin grasa (Pszczola, 1996).

Moléculas de tipo graso, pero con un reducido contenido de calorías sería Salatrim, en donde se sustituyen los ácidos grasos, en lo posible, por aquellos con de peso molecular delo más bajo (cadenas cortas), de tal manera que sea menor el aporte calórico. Salatrim es el nombre genérico para una familia de triglicéridos que contienen por lo menos un ácido graso de cadena corta y uno de cadena larga (esteárico, C_{18}), lo cual se logra por medio de la hidrogenación controlado de aceites comestibles del tipo canola o de soya (Koshmark, 1996).

Otro sustituto de grasa es "Olestra", aprobado por la FDA en enero de 1996, para su uso en frituras, como papas fritas o galletas, a niveles que van del 30 al 40 % de aplicación, a diferencia de otros aditivos en donde su uso es de aproximadamente un 1 %. Debido a que este fue desarrollado y patentado por Procter & Gamble, se requiere que lleve su marca registrada en aquellos productos en que sea empleado, Olean ®. Entre las desventajas asociadas a este sustituto de grasas, están dolores abdominales, materia fecal sin consistencia en algunos individuos, falta de retención de materia fecal por los esfínteres, interferencia con la absorción de nutrimentos y vitaminas liposolubles como la A, D, E y K (Klis, 1996). Olestra es una mezcla de poliésteres de sacarosa, obteniéndose por medio de la reacción de ácidos grasos con los grupos hidroxilos de la sacarosa, con la ayuda de catalizadores, la molécula puede ser sustituida en seis, siete u ocho de los hidroxilos disponibles en la sacarosa (la cual tiene 8 hidroxilos en total, los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados, variando en su longitud desde C_{12} hasta C_{20} . El concepto es el cambio del glicerol por la molécula de sacarosa, los ácidos grasos presentes normalmente en la grasa estarán unidos de tal manera que no son hidrolizados por las enzimas digestivas, por lo tanto no aportarán calorías (Giese, 1996).

El objetivo de estos sustitutos es su aplicación en una amplia gama de productos alimenticios, entre los que sobresalen: postres de leche, galletería, mayonesas, margarinas, etc.

Un requisito indispensable es que impartan la misma sensación de textura, y que sean no calóricos o puedan disminuir calorías en una formación determinada (Summerkamp y Hesser, 1990).

CUADRO 14.1

Sustitutos de grasas

TIPO	COMPOSICIÓN	OBSERVACIONES
1) Protéicos		
a) simplese	proteínas de leche/huevo	las proteínas se coagulan y se microencapsulan; se pretende reducir de 27 kcal a 4 kcal en postres congelados a base de leche
b) trailblazer	albúmina de huevo/proteína de leche	similar al anterior pero por un proceso diferente
2) Sintéticos		
a) sacarosa poliéster (SPE) (olestra)	mezclas de hexa-octa ésteres de sacarosa con ácidos grasos (C-8aC-12)	no se hidroliza enzimáticamente y no se absorbe, se excreta con modificaciones
b) glicerol esterificados propoxilados (EPG)	reacciona glicerina con óxido de propileno para formar un polieter poliol, el cual se esterifica con ácidos grasos	EPG es resistente a la hidrólisis enzimática
c) dealquil dihexadecimalonato	es un ester alcohólico del ácido molónico y del ácido alquilmalónico	se puede aplicar a temperaturas altas (tortilla, papa). Se absorbe abajo del 0,1% y mínimamente digerido
3) Carbohidratos		
a) gomas	diferentes tipos	efecto espesar
b) polidextrosa	polímero de dextrosa con sorbitol y ácido cítrico	es calórico (1 kcal/g) usado para espesar pudines
c) maltodextrinas de almidón de maíz	oligosacárido con uniones alfa 1,4 dextrosa	no es dulce, se pretende que puede sustituir 50% de la grasa en la crema
d) dextrina de tapioca	dextrinas	para producir postres congelados libres de grasa, aderezos, margarinas, pudines, etc.
e) maltodextrina de papa	dextrinas	uso en panificación, postres, "dips", etc.
f) almidón de papa modificado	almidón	imparte la misma sensación de textura que las grasas equivalentes para aderezos, pastel de queso, imitación de queso crema y sopas

V. CONTAMINANTES

A los contaminantes se les ha dado una categoría especial dentro de la toxicología de alimentos, ya que son compuestos que en un momento dado podrían poner en peligro la salud del consumidor, sobre todo por que no se espera encontrarlos como parte de una dieta; sin embargo varios de estos compuestos son necesarios para garantizar alimentos y evitar hambrunas. Los contaminantes pueden ser muy variados, plaguicidas, metales tóxicos, elementos radioactivos, antibióticos, hormonas, etc.

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 Technologists, 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 (American Spice trade association, 1972; Atkins, 1975; Barker y Waller, 1978; Foulk, 1990; Mueller, 1973; Pimentel, 1972; Waller y Baker, 1979; Waller, et al 1979).

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 diclorodifeniltricloroetano (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).

1.1 Organoclorados

Entre los organoclorados están: diclorodifeniltricloroetano (DDT; bis-paraclorofenil-1,1,1 tricloroetano), lindano captano, endrín, heptacloro, toxafeno, tiodano, así como otros compuestos afines (Anónimo, 1979; Lucas, 1974). Entre estos, no hay duda de que el DDT es el compuesto que más repercusión ha tenido tanto en el área química, como en la ecológica.

Othmar Zeiler fue el primero que sintetizó el DDT. Sin embargo, no descubrió sus propiedades de insecticida, fue Paul Muller el que observó que este compuesto era efectivo contra mosquitos, posteriormente se aplicó al control de plagas (tifoidea, filariasis, malaria, moscas, etc.). Entre las grandes victorias del uso del DDT están la eliminación de tifoidea en Nápoles (1943) y de malaria en Latina y Sardina (Italia). En 1972 se reconoció que la malaria estaba erradicada en 37 países y bajo control en 80. Estos datos son fácilmente olvidados, ya que en teoría se supone que ha disminuido su uso; sin embargo, en el período de 1940 a 1973 se usaron aproximadamente dos millones de toneladas de DDT, lo que resultó en 50 millones de vidas salvadas, por consiguiente, la aplicación de este insecticida fue un factor primordial que coadyuvó a que se presentara la explosión demográfica mundial (Metcalf, 1973).

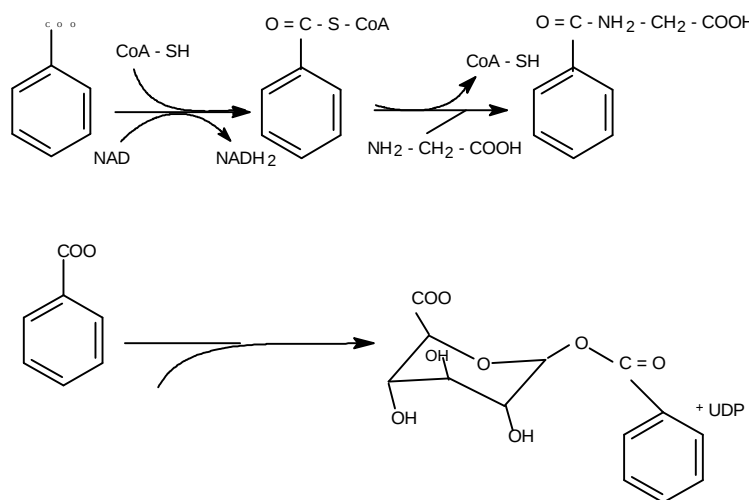
El DDT posee una presión de vapor baja, es además estable a la foto-oxidación, soluble en grasa (100 g/kg), siendo precisamente estas características lo que lo hace un contaminante ambiental. Normalmente el DDT se degrada a diferentes compuestos según la especie biológica comprometida. En varios animales se encuentra como DDE (2,2-bis(p-clorofenil)-1,1 dicloroetileno) acumulado en tejido adiposo (de 2,3 a 4,0 mg/kg como DDT o de 4,3 a 8,0 mg/kg como DDE). El problema de contaminación es tan amplio, que aún los esquimales lo presentan de 0,8 a 2,2 mg/kg como DDE, valores que son de consideración, ya que estos tipos de compuestos nunca fueron usados excesivamente en el Polo Norte.

El daño que puede causar el DDT no se limita a su presencia en el medio ambiente, sino que éste puede ser bioacumulado; por ejemplo, en el lago Michigan, el agua contiene 0,000002 mg/kg, los anfípodos lo concentran a 0,410 mg/kg, mientras que los peces (truchas y salmón) lo presentan a concentración de 3 a 6 mg/kg, para que las gaviotas como parte final de la cadena alimenticia lo contengan a 99 mg/kg. Todo esto implica una bioacumulación de 10^7 veces. Otro estudio del mismo problema es el reportado por Mattei (1972), donde se estima que si el agua contiene 0,05 mg/kg, el planctón y plantas acuáticas lo concentran a 10 mg/kg, los peces herbívoros que ingieran estas plantas y plantón lo incrementan a 900 mg/kg, mientras que los peces carnívoros a 2,600 mg/kg para que el hombre y aves piscícolas presentan niveles de 2,900 mg/kg. En humanos los organoclorados se acumulan aproximadamente en orden de importancia en grasa, hígado, riñón, cerebro, gónadas y sangre (Lucas, 1974).

Se ha observado que varios alimentos pueden contener organoclorados, como lo son los huevos (Wright, et al 1972; Zabik y Dugan, 1971) y la carne (Emmerson, 1981). En espinacas y albaricoque (chabacano) los organoclorados tienden a disminuir ligeramente su concentración al ser procesados térmicamente (Elkins, et al 1972). Es necesario resaltar la necesidad de llevar controles de residuos de insecticidas en los diferentes alimentos, ya sean estos frescos o procesados, para garantizar así la salud de los consumidores (Corneliussen, 1972; Fjelddalen y Renvall, 1974; Hill, et al 1973; Muir y Baker, 1973). No obstante estas medidas, hay ocasiones que la presencia de insecticidas en alimentos es indirecta, como en el caso de dieldrín, aldrín, heptacloro, mirex y DDT, que al ser aplicados al suelo de granjas avícolas estos pueden llegar a depositarse en la grasa abdominal de los pollos (en particular en los "Broilers") con el consiguiente riesgo para los humanos (Putnam, et al, 1974), o bien al utilizarse desperdicios de piña contaminados con heptacloro para alimento balanceado de ganado, pueda repercutir en niveles por arriba de los permitidos en productos lácteos, como ha sucedido en Hawaii (Smith, 1982).

Después del uso indiscriminado del DDT, algunas especies de insectos han desarrollado resistencia. Entre las más importantes están: moscas, mosquito *Anopheles* (vector de malaria), piojos (vectores de tifo); así como otros mosquitos vectores de filariasis, encefalitis y fiebre amarilla. También se tienen insectos de importancia agronómica como los de la papa, maíz, col, frutales, etc. Entre los medios desarrollados por los insectos como protección, está la degradación enzimática (DDT dehidroclorinasa) dando DDE que ya no es insecticida o bien, pueden llegar a formar otros metabolitos como el α -hidroxi-DDT o dicofol por medio de oxidaciones microsomaes (Figura 1.1.1).

FIGURA 1.1.1



El DDT es excretado o metabolizado en animales de sangre caliente en forma lenta. Es un tóxico que afecta tanto animales como insectos causando: hiperexcitabilidad, convulsiones, postración y muerte. Debido a la toxicidad, persistencia y biomagnificación se desarrollaron compuestos alternos que fuesen sólo persistentes en follaje, pelo de animales, suelo, etc., pero que pudieron biotransformarse por sistemas enzimáticos (oxidases de función múltiple), como un ejemplo que cumple con algunas de estas características se puede citar el caso del Metoxiclor, el cual contiene grupos metoxilos en su anillo bencénico, haciendo que sea excretado como bifenol (Metcalf, 1973). Recientemente se ha sugerido el uso de hidrocarburos alifáticos (aceite mineral, hexadecano, etc.) para favorecer la eliminación de organoclorados del cuerpo humano. La biotransformación se ve mejorada con el empleo de colestiramina (Maugh, 1982)

1.2 Organofosforados

Surgen como una alternativa del uso de organoclorados; sin embargo, hay algunos que son altamente tóxicos, no se ha comprobado que sean carcinógenos; son relativamente no persistentes, lo que implica que sea necesario aplicarlos con mayor frecuencia para lograr una protección eficiente de cosechas (Federal Working Group, 1979). En contraparte, basta con discontinuar su uso unos cuantos días antes de la cosecha para proteger al consumidor (Li-Chen., et al 1979).

Los organofosforados son una serie de compuestos que provienen de varios tipos de derivados:

- 1) Derivados del ácido fosforotiónico; como lo es el paratión (o,o-dimetil, o-p-nitrofenil fosforiotionato). Este puede ser biotransformado de acuerdo a la Figura 1.2.1.
- 2) Derivados del ácido fosforotiolotiónico, como lo es el malatión (ditiofosfato de o,o-dimetil s-1,2, dicarboetoxietilo). Se señala en la Figura 1.2.2 la forma en que puede ser biotransformado.

- 3) Derivados del ácido fosfórico, como ejemplo está el diclorvos (fosfato de o,o-dimetil o-2,2-diclorovinilo) (Figura 1.2.3).
- 4) Derivados del ácido fosforotiónico. Por ejemplo el Demeton-S-metil (Figura 1.2.4).

FIGURA 1.2.1

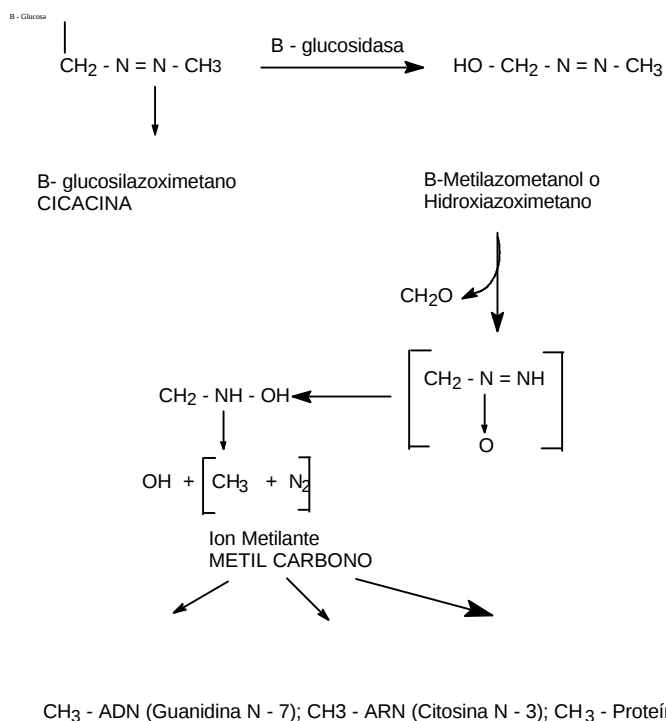


FIGURA 1.2.2

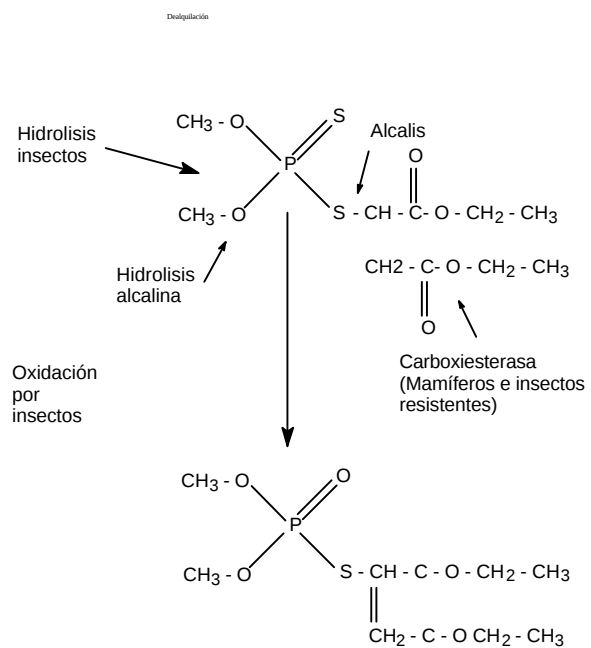


FIGURA 1.2.3

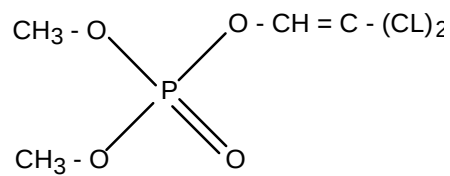
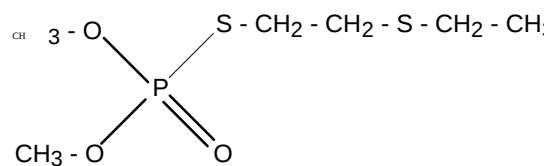


FIGURA 1.2.4



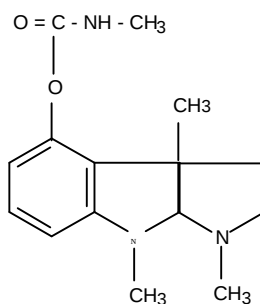
Los organofosforados han sido insecticidas empleados en viñedos de California, de los Estados Unidos de América, principalmente el paratión, metilparatión y dimetoato (Ali Niazee y Stafford, 1972). Además el paratión ha tenido éxito en el control del gorgojo de la soya (Verma, et al 1973). Por otro lado, se estimó la persistencia del malatión respecto al heptacloro y el lindano después de haber sido usados como desinfectantes en establos; midiéndose el contenido residual de estos en la leche, apreciándose un rápido decremento del malatión residual en este producto, no siendo así para el heptacloro y lindano (Milhaud, et al 1971). Al usarse metil-paratión y mevinphos en el control de plagas del espárrago, se observó que su aplicación debe discontinuarse varios días antes de la cosecha para que ésta no presente niveles de plaguicidas capaces de producir intoxicación (Li-Chen, et al 1979).

Los organofosforados tienen efectos letales en vertebrados e invertebrados por inhibición de la acetilcolinesterasa, asociándoseles convulsiones, actividad parasimpática excesiva (lagrimeo y salivación), defecación, micción, contracción de la pupila, disminución de latidos (bradicardia), hipotensión (presión baja), para producir finalmente la muerte por fallo respiratorio (Koshakji, et al 1973; O'Brien, 1967).

1.3 Carbamatos

Algunas tribus africanas juzgaban la inocencia de las personas haciendo que comiesen la semilla de *Physostigma venenosum*, si morían eran culpables, llevando implícito el castigo. El principio activo de estas semillas es conocido como fisostigmina (Figura 1.3.1), que es un derivado del ácido carbámico (HOOC-NH₂).

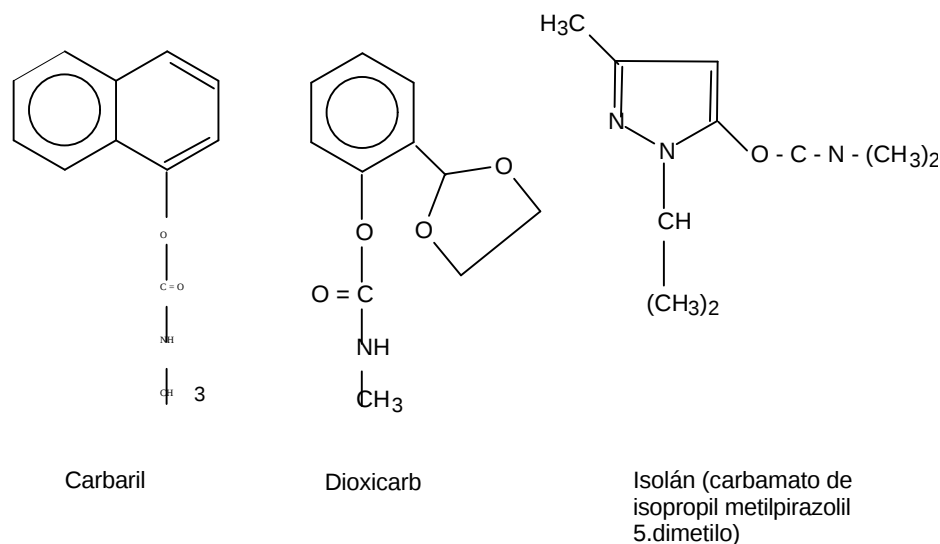
FIGURA 1.3.1



La acción de estos compuestos es por la inhibición de la acetilcolinesterasa, causando lagrimeo, salivación, meiosis, convulsiones y a concentraciones elevadas, la muerte.

Entre los más conocidos comercialmente están (Figura 1.3.2): isolán, dimetilán, aprocarb, trialato, baygón, que está formado por la mezcla de fosfato de dimetil diclorovinila y del 2-isoproxifenil-N-metil-carbamato (Chiba, 1981; Chin, et al 1980; Lombardi, et al 1983).

FIGURA 1.3.2



Weppelman et al (1980) estudiaron el efecto del carbamato en generación del thiram o de ziran (fungicidas) en aves de corral, observándose una suspensión de la postura, así como atrofia de los ovarios. Kumar et al (1973) reporta que el baygón y el sevin, eran no sólo insecticidas, sino que también tenían cierto efecto inhibitorio en la fosfatasa alcalina de leches pasteurizadas, complicando considerablemente la evaluación de la calidad de la misma, no sólo por la presencia de estos contaminantes sino también por su carga microbiana. Hay que recordar que la fosfatasa alcalina es un índice de pasteurización.

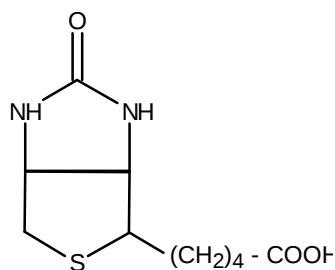
Recientemente se ha cuestionado y restringido el uso de etilén bisditiocarbamato (EBDC) como fungicida en frutas y vegetales por haberse detectado cáncer en los animales de prueba. (Food Business News, 1989)

La agencia de protección del ambiente (EPA) de E.U.A estima que la probabilidad que una persona adquiera cáncer por la exposición de EBDC residual en todo tipo de alimento puede ser de 1 en 10,000.

1.4 Ciclodienos

Son compuestos cíclicos, llamándoseles así porque provienen de los dienos. Estos compuestos también poseen cloro, razón por la cual también se les considera como organoclorados. Entre los más importantes están: clordano, heptacloro, aldrín y dieldrín. El aldrín puede ser oxidado en el medio ambiente a dieldrín (Figura 1.4.1).

FIGURA 1.4.1

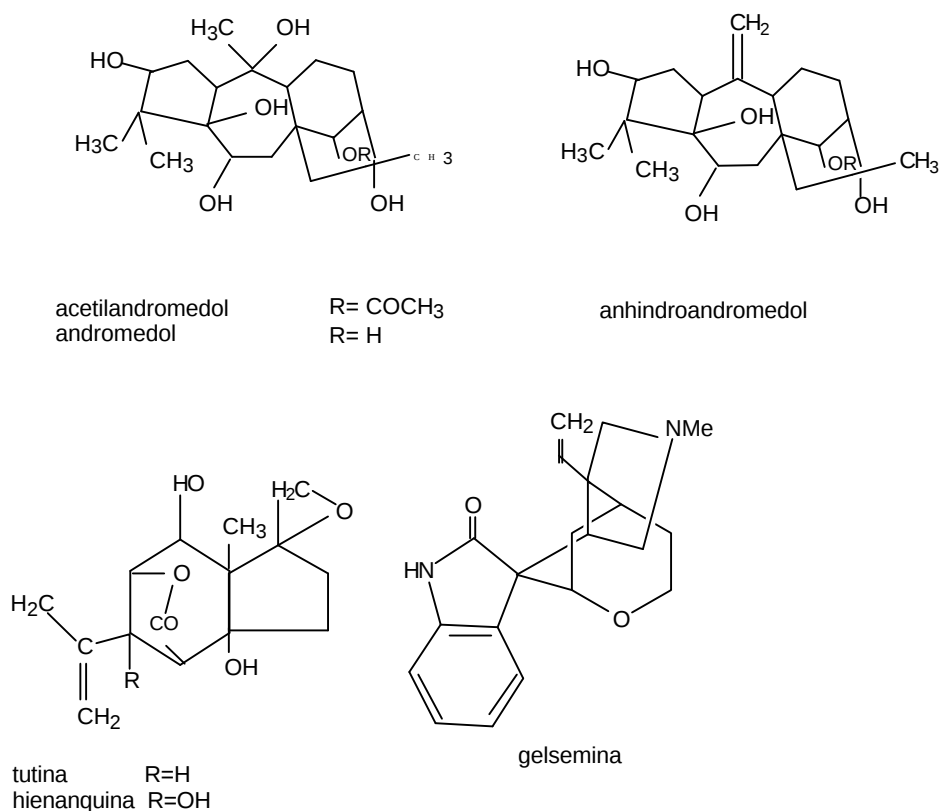


Aparentemente son neurotóxicos y su efecto debe ser asociado al compuesto particular de que se trate, ya que tienen un amplio espectro de acción. Por ejemplo, aldrín y dieldrín son asociados con dolores de cabeza, náuseas, vómitos, excitabilidad, convulsiones y coma.

1.5 Nicotinoides

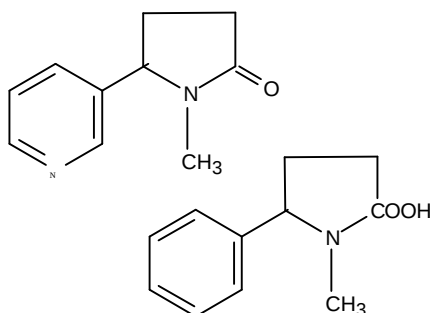
Antiguamente se usaban extractos de hojas de tabaco como insecticidas debido a su contenido de nicotina, siendo una forma de "Control Biológico" contra plagas indeseables (Figura 1.5.1).

FIGURA 1.5.1



Su acción es muy diversa, dependiendo del tipo de animal comprendido. En los insectos se observan convulsiones y parálisis. En mamíferos se metabolizan en hígado a cotinina y al ácido γ (3-piridil)- γ metilamino-butírico, eliminándose en orina (Figura 1.5.2).

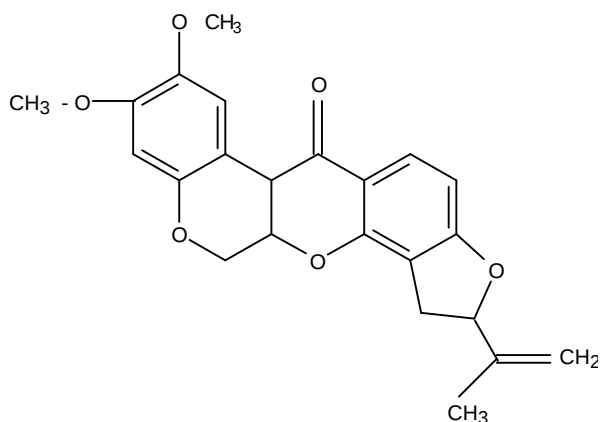
FIGURA 1.5.2



1.6 Rotenoides

Varias plantas (*Derris elliptica*, *Lonchocarpus* y *Tephrosia*) contiene el insecticida rotenona (Figura 1.6.1). Entre sus efectos están: depresión de los movimientos respiratorios, disminución de los latidos cardíacos, como un bloqueo en la utilización de oxígeno.

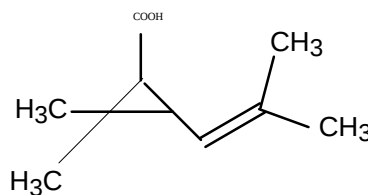
FIGURA 1.6.1



1.7 Piretrinas (Piretroides)

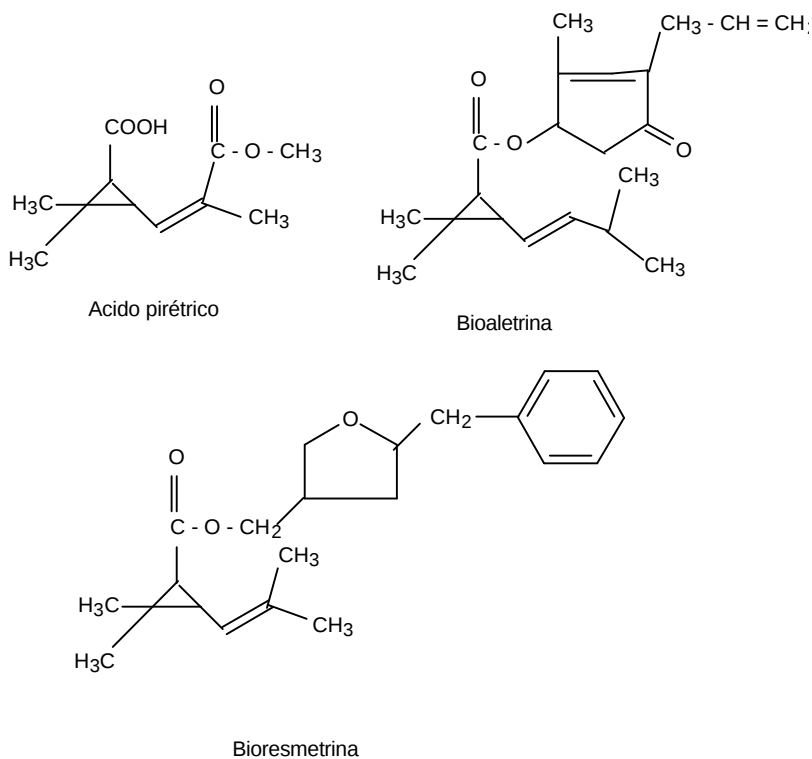
Tal vez sean los insecticidas más antiguos conocidos, presentando una toxicidad baja para mamíferos. Los piretroides son una mezcla diversa de principios activos, obtenidos fácilmente por la extracción con disolventes (metanol, acetona, etc.) de las flores secas del crisantemo (*Chrysanthemum cineræ folium*, conocidas anteriormente como *Pyrethrum*). La estructura básica se basa en el ácido crisantémico (Figura 1.7.1).

FIGURA 1.7.1



A partir de 1949 se realizaron síntesis de diferentes compuestos derivados del ácido crisantémico (bioaletrina y bioresmetrina) con propiedades de insecticidas, más potentes que los compuestos naturales (ácido pirético). El mecanismo de acción de las piretrinas no está bien elucidado, sin embargo, se observa una rápida parálisis muscular. Además son considerados como neurotóxicos. Finalmente, se han reportado algunos derivados de las piretrinas como una posible alternativa para el control de ratas (Ohsawa y Casida, 1980) (Figura 1.7.2).

FIGURA 1.7.2



1.8 Límites de insecticidas

Debido a la importancia que representan los insecticidas, se han establecido "Límites Prácticos", respecto a la cantidad máxima aceptable de estos compuestos, que en forma accidental se encuentran en los alimentos, debido a circunstancias ajenas a la protección de los mismos. También se han fijado "Tolerancias" o sea la máxima concentración permitida de residuos después de la cosecha o antes de su proceso. Existen diferentes límites según sea el tipo de alimento comprendido (Comisión del Codex Alimentarius, 1978); por ejemplo, en aves y carne se reportan las tolerancias en base al contenido graso.

En el caso de los plaguicidas se ha considerado la cantidad de contaminantes que puede ser ingerido diariamente en forma aceptable durante toda la vida, sin que exista un riesgo apreciable a la salud, debiéndose ajustar dicha cantidad (en mg del tóxico) al peso corporal en Kg (FAO/WHO Meeting, 1972 y 1973), definido como Ingesta Diaria Aceptable (IDA) (Cuadro 1.8.1).

CUADRO 1.8.1
Concentraciones para plaguicidas en algunos alimentos

PLAGUICIDA	IDA* MG/KG	DL ₅₀ RATA ORAL, mg/kg	TOLERANCIA	
			ALIMENTOS	mg/kg
DDT	0,005	300	Frutas blandas, manzana, vegetales, carne, aves	7,0
Dieldrín (aldrín)	0,0001	40	Fresa, raíces, nueces.	1,0
			Papa	0,2
			Vegetales, fruta (no cítricos)	0,1
			Cítricos	0,05
			Arroz integral	0,02
Lindano (γ-HCH)	0,0125	200	Cereales	0,5
			Vegetales, cerezas, uva, ciruela, fresa	3,0
			Grasa animal	2,0
Malatión	0,02	1,500	Harina, manzana, vegetales, frutas	2,0 – 8,0
Paratión	0,005	10	Fruta fresca y vegetales	0,5 – 1,0
Diclorvos	0,004	100	Leche, derivados cárnicos, fruta, cereales	0,1 – 5,0
Carbaril (Servin)	0,01	560	Frutas y vegetales	5,0 – 10,0

1.9 Control integrado

Como se puede apreciar, existen diferentes problemas toxicológicos asociados a los insecticidas, lo que ha ocasionado nuevas tendencias de control de insectos, como lo es el control integrado de plagas, en el cual se conjuntan criterios para la implementación de métodos de control químico integrado con medios naturales de control biológico, como lo son virus y bacterias (*Bacillus thuringiensis*) que atacan a insectos perjudiciales, aunado a rotación de cultivos, así como cultivos

combinados; también se han utilizado insectos contra insectos, como en el caso de "catarinas o mariquita" (*Chilomenis lunata*) que se alimentan de pulgones, o bien la combinación de feromonas con otros métodos para atrapar y aniquilar insectos. El éxito de estos controles se puede observar en diferentes ciudades de los Estados Unidos de América donde se ha implementado este tipo de sistema, teniendo como resultado ahorros que van del 50 al 80% de los costos equivalentes al empleo de insecticidas (Pimentel, 1972; Silverstein, 1982; Van den Bosh, 1979; Verma, et al 1973).

También se ha sugerido la utilización de plantas que contengan compuestos con propiedades de insecticidas como lo es el caso de *Amanita muscaria* la que posee muscarina, siendo este letal para las moscas caseras y es ésta la razón por la cual se le dio este nombre. Similarmente se presentan aminas provenientes de la pimienta con acción insecticida (Su y Horvat, 1981). O bien el limoneno presente en las cáscaras de los cítricos ya que éste es un compuesto "GRAS" usado en alimentos como saborizante resulta por demás atractivo como insecticida (Sheppard, 1985).

1.10 Control de plagas en la industria de alimentos

La definición de plaga es de lo más ampliamente concebible, ya que implica el considerar a todo ser vivo indeseable para el ser humano, para sus animales domésticos o para los animales que le representen un fin económico o benéfico. Entre las razones de rechazo a las plagas están los daños que causan a materias primas, producto terminado, instalaciones; además, representan un gran peligro en la transmisión de enfermedades y la contaminación de alimentos por microorganismos, excreta, fragmentos de insectos, pelos, etc. El daño que puedan causar las plagas no se limita solamente al producto, sino que también puede extenderse al material de empaque, recipientes roídos o rechazados por razones sanitarias (excreta, presencia de insectos, pelos, etc.). Vale la pena resaltar que la pérdida de confianza por parte del consumidor en los procesadores de alimentos que manejan alimentos con daños evidentes por plagas puede ser mucho más dañina que cualquier otro factor por la imagen implícita de suciedad, negligencia, falta de orden y limpieza, que automáticamente se forja de dicha empresa. Un concepto importante en el Control de Plagas y que debe mantenerse siempre en la mente, es que debe representar una acción PREVENTIVA (evitar que estén presentes en una planta de alimentos) y que ocasionalmente debe ser una acción CORRECTIVA (eliminarlos cuando se han vuelto una plaga; American Institute of Baking, 1979; Foulk 1990; Imholte, 1984 y Lauhoff Grain Co., 1978; Timm, 1983 y Vázquez, 1961, Viena, 1979).

Probablemente por el impacto que tienen los roedores en el alimento, en sus empaques o por su aspecto desagradable, estos serán los que se considerarían relativamente como de mayor importancia. Después seguirían los insectos, los cuales por su tamaño no siempre es fácil percatarse de su presencia, pasando muchas veces desapercibidos o ignorados. Finalmente, las aves serían las plagas que ocupasen el tercer lugar, a pesar de que estas podrían ser consideradas más como parte de la naturaleza, pero solo baste considerar que una planta plagada con aves y que maneje productos alimenticios estaría expuesta a su excreta y las enfermedades que de esto se puedan derivar (Sagan, 1991).

Cuando se fumigue o se apliquen cebos se tendrá que recordar en todo momento que se manejan compuestos peligrosos, con un riesgo de intoxicación no solamente para el controlador de plagas sino también para otras "especies no blanco", como es el caso de las abejas, mascotas domésticas o especies en extinción. En el caso de alimentos se requiere que el manejo de plaguicidas sea lo suficientemente cuidadoso para que no queden residuos indeseables que ocasionen un envenenamiento colectivo a poblaciones rurales o urbanas. (Cuadro 1.10.1. Bayer, 1990, Centro de Ecología Humana y Salud, 1986; Metcalf y Flint, 1969, Shell, 1992 y Valle Vega, 1986).

CUADRO 1.10.1
Clasificación de plaguicidas

Peligrosidad (clase)	*DL50, rata, aguda oral	mg/Kg aguda dérmica	**CL50-aguda inhalación mg/kg exposición 1 Hr	Ejemplo (DL50,mg/Kg) oral
I Extremadamente	5<	10<	hasta 8.2	Aldicarb 0.93
II Altamente	5-50	10-100	0.2-2	Azimfos 16
III Moderadamente	50-500	100-1000	2-20	Propoxur 98
IV Ligeramente	>500	>100	>20	Permetrina 4 000
Prácticamente no tóxicos***				Deltametrina 9 338
*DL50 es la cantidad de una sustancia administrada en una sola dosis por vía oral o dérmica (piel), para ocasionar la muerte en el 50 % de la población de ratas de prueba, bajo condiciones establecidas. Se expresa como mg por kilogramo de peso corporal. Este valor se debe ajustar al peso individual del animal de que se trate.				
**CL50 es la concentración de una sustancia en el aire necesaria para causar la muerte del 50 % de la población de ratas de prueba bajo condiciones establecidas. Se expresa en mg por litro (ppm) en el aire por exposición durante una hora (o menos si la muerte ocurre antes).				
*** Esta categoría no la incluye el Diario Oficial.				

1.10.1 Control de plagas

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) respecto al Control de Plagas indican una serie de acciones que hay que observar par evitar que haya proliferación de plagas o que por un exceso en la aplicación de plaguicidas se ponga en peligro la salud del consumidor. Las Visitas de Verificación Sanitaria (inspecciones) que realiza la Secretaría de Salud (Dirección General de Control Sanitario de Bienes y Servicios, Dirección de Vigilancia Sanitaria), considera el Control de Plagas en los siguientes aspectos: Ausencia de evidencias que acusen la presencia de insectos, de roedores, aves o animales domésticos, dispositivos preventivos en buenas condiciones y localizados adecuadamente para el control de insectos y roedores (electrocutadores, rejillas, coladeras, trampas, cebos, mallas, etc.) y si se cuentan con procedimientos escritos para la fumigación y el control de plagas o constancias de especialistas en la materia que los realizan periódicamente.

Se presentan algunos ejemplos de violaciones en el control de plagas. La gravedad de la violación depende de la frecuencia, intensidad y potencial daño que pueda ocasionar a la salud, a la calidad del producto o a la salud del consumidor. El auditor de calidad que aplicar en muchos casos el criterio para poder definir si se trata de una violación menor, mayor o crítica (Cuadro 1.10.1.1).

CUADRO 1.10.1.1
Violaciones en el control de plagas

CRÍTICAS	MAYORES	MENORES	VARIAS
Presencia de plaga viva Uso de veneno interno Detritus en área de proceso Detritus en almacén Venenos junto a los alimentos Ataque a producto terminado Venenos para pájaros Madrigueras o nidos interiores Usar plaguicida no autorizados	Insuficientes estaciones Actividad de plaga externa Falta de entrenamiento Aberturas (i.e. puertas, ventanas) Falta de programa Plagas muertas Hendiduras, cuarteadas Restos de alimentos Humedad Almacenes desordenados Mala rotación de plaguicidas	Falta de limpieza Falta de mapas de las trampas No rotación de cebos Maleza externa Falta de banquetas Falta de procedimientos	Almacenaje inadecuado de plaguicidas Falta de electrocutadores Trampas mal colocadas Falta de antecámara Diseño que permita albergar plagas Malas Prácticas de Manufactura Malas Prácticas de Almacenamiento Malas Prácticas de Transporte

Las inspecciones a las plantas indican tres grandes grupos de plagas como mayor frecuencia de desviaciones: INSECTOS, ROEDORES Y AVES (Cuadro 1.10.1.2). Estas plagas no son la totalidad ya que se puede encontrar a otras animales como serían mamíferos, incluso hongos o hierbas, ranas, viborillas, etc.

CUADRO 1.10.1.2
Porcentaje de plagas en proveedores

<u>Tipo de Plaga</u>	<u>%</u>
Solo insectos	16.5
Solo roedores	16.5
Solo aves	3.5
Presencia de insectos y roedores	29.4
Presencia de roedores y pájaros	2.4
Presencia de insecto y pájaro	2.4
Presencia de insecto, roedor y pájaro	17.6
Ausencia de plagas (no detectadas en inspección)	11.7

1.10.2 Clasificación de plagas

La clasificación de un ser vivo tiene como finalidad permitir asignarle un grupo con el cual comparte características semejantes, lo que puede servir para poder entender su comportamiento y de esta manera saber como combatirlo en el caso de que se trate de una plaga. Por ejemplo, si se tratase de una cucaracha americana respecto a una alemana, podemos distinguir que la primera es mucho mas grande, mientras que la segunda tiene hábitos nocturnos, con una alta resistencia a los plaguicidas; sin embargo en ambos casos, tienden a acicalarse lo que las hace vulnerables a venenos que sea ingeridos como sería el caso de ácido bórico en polvo (Borrór et al, 1976; Coronado Padilla, 1972; Fichter, 1987; Schoenherr y Rutledge, 1967 y Vázquez Villalobos, 1971).

Las plagas pueden ser del tipo primario, cuando atacan directamente al alimento (gorgojos). Secundarias cuando el daño causado es debido a condiciones relativas y por un descuido en el manejo de alimentos o de sus insumos como materiales de empaque. Las terciarias son cuando por razones o situaciones remotas se presentan ataques a los alimentos, esto generalmente asociado a pésimas prácticas de manufactura e higiene, como sería el caso de chinches en obreros.

1.10.3 Insectos

Los insectos representan uno de los grupos más numerosos de los seres vivos, (se conocen más de un millón de especies, de las cuales catorce son asociadas al almacenamiento de alimentos y aproximadamente 200 especies son plagas menores, Gilber, 1989, Metcalf, 1969; Ramírez - Martínez, 198). Por lo general es difícil su clasificación; sin embargo, desde el punto de vista práctico se puede considerar que los insectos de SANGRE FRÍA, lo que los hace extremadamente sensibles a cambios en las temperatura, siendo el ideal para ellos de 28° C, con una humedad relativa de preferencia del %. En forma adicional se les puede dividir en muy diversas clasificaciones, ya sea por su forma de desplazarse: RASTREROS y VOLADORES. Por su forma de atacar a los alimentos: MORDEDURA, SUCCIONADORES, MASTICADORES Y PERFORADORES. Por su hábito a la luz: DIURNOS Y NOCTURNOS. Para fines prácticos, se puede considerar que los insectos son de SANGRE FRÍA, lo que los hace extremadamente sensibles a los cambios de temperaturas y humedad relativa, siendo la ideal de 28 ° C y 55% respectivamente. (American Spice Trade Association, 1972; Larson, et al. 1985; Truman, 1976; United States Department of Agriculture, 1979; Zettler y Redling, 1975; Valle, et al. 1991; Jamieson y Jobber, 1987; NAS, 1978). Algunos son de difícil erradicación como la cucaracha, la cual ha logrado sobrevivir a través de 100 millones de años sin tener grandes modificaciones morfológicas, por tanto se le puede considerar como un fósil viviente. Otro ejemplo es la mosca, la cual se ha podido adaptar a medios agresores como insecticidas. Un ejemplo más particular es el de un "piojo" (*Lathridiidae*) asociado a las estibas de latas, aparentemente este insecto no se había encontrado anteriormente en los alimentos o sus empaques (cuadro 1.10.3.1).

CUADRO 1.10.3.1.
Insectos asociados a plantas y bodegas de alimentos

TIPO	CIENTÍFICO	COMÚN	ALIMENTO AFECTADO
Gorgojos	<i>Sitophilus granarius</i>	Picudo de los granos	Trigo
	<i>Sitophilus oryzae</i>	Picudo del arroz	Arroz
	<i>Sitophilus zeamais</i>	Picudo del maíz	Maíz, sorgo, trigo, arroz
	<i>Araecerus fasciculatus</i>	Gorgojo del café	Café
	<i>Caryedon serratus</i>	Gorgojo del cacahuete	Cacahuete
	<i>Rhizopertha dominica</i>	Barrenillo menor de granos	Cereales, frijol, maíz, arroz
	<i>Tribolium confusum</i>	Gorgojo de harina	Harina
	<i>Tribolium destructor</i>	Tribolio grande	Harinas, granos
	<i>Tribolium castaneum</i>	Gorgojo castaño	Harinas, maíz, sorgo, trigo
	<i>Acanthoscelides objectus</i>	Gorgojo del frijol	Frijol
cebada	<i>Prostephanus truncatus</i>	Barrenillo de granos	Maíz, sorgo, trigo,
	<i>Zabrotes subfasciatus</i>	Gorgojo mexicano, pinto del frijol	Frijol
Carcoma	<i>Oryzaephilus surinamensis</i>	Gorgojo aserrado de los granos	Granos
	<i>Cryptolestes ferrugineus</i>	Carcoma de los granos	Granos
	<i>Tenebrio mauritanicus</i>	Carcoma de los granos	Granos
	<i>Tenebroides mauritanicus</i>	Carcoma grande de los granos	Granos
Gusano	<i>Tenebrio molitor</i>	Gusano amarillo, gorgojo	Harinas
Ácaro	<i>Acarus Siro</i>		Harinas
Palomilla	<i>Sitotroga cerealella</i>	Palomilla del maíz	Cereales
	<i>Tinea granella</i>		Granos
Polilla	<i>Nemapogon granellus</i>	Palomilla europea	Granos
	<i>Ephestia elutella</i>	Palomilla o polilla del cacao	Cacao
	<i>Ephestia cautella</i>	Polilla bandeada	
	<i>Ephestia kuehniella</i>	Palomilla del mediterránea	Harina
	<i>Plodia interpunctella</i>	Palomilla de la harina o de la India	Fruta seca
	<i>Anagasta kuehniella</i>	Polilla de la harina	Harinas
Jején	<i>Culicoides sp</i>		Cereales
Escarabajo	<i>Trogoderma granarium evansi</i>	Gorgojo o escarabajo Khapra	Cereales

Los daños causados pueden ser por la forma inmadura o la adulta o ambas. Por ejemplo, el pez de plata, las cucarachas y varios escarabajos. En el manejo de granjas avícolas puede representarse serios problemas por la infestación con escarabajos del tipo *Alphitobius diaperinus*;

ya que este es un portador de enfermedades o bacterias patógenas, no solo para el humano, sino también para las aves, por ejemplo: E. coli, Salmonella, Bacillus, Streptococcus, virus asociados a las aves (Rotavirus, Reovirus, Enterovirus, etc. Burquest, 1955 y Steelman, 1996).

Sólo algunas especies de insectos son capaces de atacar granos enteros; estas especies reciben la denominación de PLAGAS PRIMARIAS. Existen 4 principales tipos: Gorgojos de granero o grano, Gorgojo de arroz, Polilla de grano Angousmois y Perforador de grano pequeño. La larva de estos insectos es incapaz de sobrevivir fuera del grano, casi todo un ciclo de vida lo pasan dentro de los granos.

Los insectos primarios adultos, permiten la entrada a los insectos denominados SECUNDARIOS, la mayoría se encontrará alimentándose en la superficie o sobre el polvo de desecho. Pueden estar en estado larvario o adulto (Schoenherr, 1967).

Una última clasificación que se ha conocido recientemente, es la de TERCARIOS, estos insectos se alimentan propiamente de los desechos de la molienda, polvo de las operaciones de los molinos o por los desperdicios acumulados en los procesos o "barreduras". La infestación puede originarse desde el campo, en las cajas de los trenes o transportes, en los silos, almacenes o en áreas de proceso descuidadas. Es conveniente recordar que la mayoría de los insectos no se reproducen con éxito en un ambiente con una humedad relativa menor al 40%, o con temperaturas por abajo de 10 ° C. Para el control general de insectos es necesario contar con: Sanidad, Barreras Físicas y Químicas, Fumigación y Educación del personal.

Entre las barreras físicas están los electrocutadores ("ILTs", Insect Electrocutation Traps). Son una buena técnica de control de insectos siempre y cuando se les de un mantenimiento adecuado, se cambien periódicamente los bulbos de luz (cada año) y se mantengan libres de cadáveres y sean colocadas en forma estratégica. Actualmente se cuenta con una versión avanzada de electrocutadores, en lugar de electrocutarlos, se les atrae por el mismo sistema de luz ultravioleta pero con un tapete pegajoso al fondo.

Como parte de las barreras químicas se debe contar con programas de fumigaciones periódicas tanto en el exterior como en el interior. Cuando se realicen fumigaciones (como nebulización o aspersión) en el interior, se deberá cuidar que sea en periodos en los cuales la planta no esté procesando alimentos; además de proteger adecuadamente al equipo de proceso (tapar), no debe haber alimentos en el área de proceso; el producto terminado debe estar debidamente protegido no solamente por su empaque sino también tapado. Algunos ejemplos de insecticidas empleados, son:

Organoclorados

- Endrín
- Aldrín
- Dieldrín
- Toxafeno
- Canfeclor
- Clordano
- HCH (BHC)
- Endosulfan (Tiodan)
- Lindano
- DDT
- Metoxicloro

Organofosforados

- Demetón
- Paratión
- Metilparatión
- Fentión
- Diazinon

	Diclorvos
	Fenitritión
	Triclorfón
	Dimetoato
	Malatión
Fluorados	
	Flourosilicato de Ba
Carbamatos	
	Aldicarb (Temik)
	Carbofurán (Furadan)
	Metomil
	Propoxur (Baygon)
	Carbarilo (Sevin)
Piretroides	
	Resimetrinba
	Bioresimetrina
	Aletrina
	Deltametrina
	Cipermetrina
	Permetrina
	Fenvalerato

Los compuestos fumigantes son variados, pero resaltan aquellos empleados para llevar a cabo nebulizaciones: Bromuro de metilo, Dibromuro de metilo (Brom-O-gas; MeBr; Profume), Dibromo etileno (DBE, EDB, Bromofume, Dowfume), Dibromocloropropano (DBCP, Nemagon), Dicloropropano-Dicloropropano (D-D, Telone), Fosfuro de Calcio, Aluminio o Magnesio (Delicia, Fostoxina), Cianuro de Calcio (Cyano gas) y Óxido de etileno entre otros. Actualmente hay cierta tendencia a la aplicación controlada de bióxido de carbono y nitrógeno como gases inertes para eliminar las condiciones de aerobiosis que requieren los insectos, ocasionando su muerte por asfixia (Bond, 1984; Borrór, 1970; Borrór, 1976; González Avelar, et al. 1990; Mena y Loera 1987; Mueller, 1994, Vienna, 1979).

Un control adecuado de insectos debe contemplar los factores que influyen en su vida y comportamiento; tanto de los rastreros como de los voladores y perforadores, así como de los diurnos y nocturnos. Se pueden considerar diferentes categorías de barreras: las cortinas de aire, trampas electrocutoras, plantas herméticas, mantener recortada la maleza cercana a los edificios (1.0 metros), el contar con banquetas, mantener la zona limpia y en ocasiones es necesario contar con un relleno de grava de 10 cm de profundidad en el perímetro exterior del edificio de producción. Las puertas y ventanas, divisiones entre muros y mallas deben impedir el acceso a roedores, pájaros e insectos. Las lámparas de mercurio se caracterizan por una alta emisión de luz ultravioleta, de tal manera que este tipo de luz es una de las causas de atracción de insectos. Se debe recordar que en general todas las lámparas emiten luz ultravioleta siendo un factor determinante en la atracción de insectos. En este caso se recomienda el uso de luces a base de vapor de sodio a alta presión que además no interfieren con los electrocutores (que también emiten luz ultravioleta).

1.10.4 Cucarachas

Son un grupo muy antiguo (mas de 320 millones de años) de insectos clasificados en el orden de Orthoptera y pertenecen a tres familias *Blattellidae*, *Blattidae* y *Blaberidae*. A las cucarachas se les ha llamado de muy diferentes formas como "cucas", "cúcaras", insectos de agua, etc. Como insectos están altamente capacitados para poder adaptarse y sobrevivir a condiciones extremas y difíciles, pueden pasar sin alimento durante tres meses y sin agua ni alimento durante un mes. Debido a que son omnívoras, pueden alimentarse de plásticos, jabón, papel, pegamentos y aprestos, además de residuos de alimentos; en general prefieren carbohidratos que grasas o proteínas. Otra característica interesante de las cucarachas es su alta

resistencia a las radiaciones y a temperaturas de congelación (sobrevive 48 horas). Tiene una alta capacidad de respuesta ante estímulos externos o de peligro de 0.054 de segundo, es decir que sus movimientos son mucho más rápidos que un parpadeo humano. El período de incubación de sus huevecillos es de 20 a 28 días, después de los cuales se depositan de 1 a 4 ootecas, conteniendo de 35 a 50 ninfas; para que en un período de 100 días alcancen su estado adulto. Su pared corporal presenta una cutícula gruesa, cubierta de ceras y aceites protectores. Sus papilas gustativas son sensibles a lo salado, dulce y ácido, además cuenta con espigas porosas que les permite probar los alimentos antes de que éstos sean ingeridos, evitando así un envenenamiento, es decir que han logrado desarrollar una memoria de los tóxicos que puedan afectarlas. (Boraiko y Littlehales, 1981; Cornwell, 1968; Frishman y Schwartz, 1980). Son vectores de virus y bacterias causando enfermedades como hepatitis, polio, fiebre tifoidea, tuberculosis, disentería, plaga (peste), salmonella, estafilococo, lepra, intoxicaciones masivas alimentarias, etc. Actualmente se han detectado más de 3,500 especies de cucarachas entre las cuales están principalmente la cucaracha alemana y la americana: (Atkinson et al, 1991 y Bell y Adiyoki 1981y Willis et al, 1958):

Desde el punto de vista de su control, se han desarrollado varios compuestos que hasta el momento han resultado inútiles, ya que estos insectos presentan una formidable resistencia y tolerancia genética a los tóxicos. En las ocasiones en que se han realizado fumigaciones industriales aparentemente sin éxito, muchas veces es debido a que hay una amplia zona invadida por cucarachas. El método más común de control químico es por medio del tratamiento con selladores residuales de cuarteaduras y recovecos ("crack and crevices"), este tratamiento es localizado a una área específica y delimitada (Mix, 1991; Robinson, 1996). Un mejor método parece ser el empleo de feromonas, también permiten conocer el grado de infestación en una planta. Otro medio de control de cucarachas es por medio de "Reguladores del Crecimiento de Insectos" (Insect Growth Regulators, IGR) los cuales actúan a nivel del desarrollo del embrión, larva o ninfa, su acción es por la similitud estructural y bioquímica de la hormona juvenil (Gehret, 1996; Pittinger, 1996) .

1.10.5 Moscas

Son uno de los principales problemas en plantas de alimentos, granjas avícolas, establos, o de industrias similares, así como en bodegas. La presencia de moscas invariablemente lleva a una asociación de una planta sucia con malas practicas de manufactura (Nolan, 1996). Si bien las moscas pueden desarrollarse y reproducirse en basureros, también lo pueden hacer en materiales que sean fermentables, materia orgánica descompuesta, vegetación putrefacta. En cualquiera de los casos, se requiere de humedad, como la que puede quedar atrapada entre los equipos, paredes o pisos, así como drenaje mal sellado, tarjas o bien en los polvos húmedos que se acumulen en las rendijas y demás espacios pequeños o en el lugar de almacenamiento de trapeadores o escobas (húmedos). Para que las moscas persistan en cualquier instalación se requiere de la presencia de alimento y agua, cuando éste escasea pueden volar varios kilómetros en busca de nuevas fuentes de alimento, aunque éste se encuentre en cantidades extremadamente pequeñas (American Institute of Baking, 1979 y Bishop, 1994). Entre los tipos de moscas están: (American Institute of Baking 1979 y Fitcher 1987): a) Mosca casera (*Musca domestica*, *Fannia canicularis*. b) Mosca del aire (botella), c) Mosca de la fruta, d) Mosca de letrinas, e) Jején, f) Mosca del basurero, g) Mosca de los establos, h) Gusano barrenador (Nolan, 1996).

Entre los controles de moscas está la cyromizina, compuesto que se da como parte del alimento de las aves de las granjas avícolas, para que sea excretado (sin que se altere el ave) sin modificaciones en la gallinaza, de tal manera que el ciclo de la mosca sea interrumpido a nivel de larva. Otros métodos van al empleo de piretroides y sinergistas, barreras físicas (cortinas de aire), mallas, presión positiva, tiras pegajosas, electrocutadores, etc. Sin embargo, muchos problemas pueden evitarse con una buena sanidad.

1.10.6 Piojos de libros

Este tipo de insecto es primitivo respecto a su evolución, siendo pequeño, midiendo solamente unos 2 milímetros o menos. Este insecto podría representar un aspecto desagradable en los corrugados, escondiéndose entre sus flautas, en el caso de que éstos sean usados en alimentos, daría un aspecto desagradable y repugnante al consumidor. A estos insectos se les llama así porque por lo general se encuentran en las bibliotecas, en donde los libros húmedos brindan un albergue para ellos y se favorece el crecimiento de hongos con los cuales se alimentan. Generalmente su control químico se limitaba a la aplicación de piretroides como la permetrina, sin embargo, algunas especies se han vuelto resistentes como *Liposcelis bostrychophillus*. En realidad, lo mejor es el manejo de los corrugados o libros de una manera tal que no se humedezcan, es decir, utilizando bodegas a prueba de lluvia. Entre las especies de piojos de libros están: *Liposcelis sp.*, *Trogium pulsatorium*, *Psyllipsocus rambuni*.

1.10.7 Roedores

En el siglo XIX, no se sabía de la importancia de los roedores como plaga, hasta que se demostró su papel en la transmisión de la peste bubónica. Las enfermedades asociadas a los roedores, pueden transmitirse por diversos medios: por mordedura directa, manipulación de restos, por contacto con los alimentos contaminados con sus deyecciones ó excretas, (Cuadro 1.10.7.1. ASTA, 1972; Brooks y Lavoie, 1990; Cohn, 1993; Helios, 1992; Jamieson y Jobber, 1987; Joe y Jackson, 1973; Johnson, 1993 y Kramer, 1993).

CUADRO 1.10.7.1
Enfermedades transmitidas al hombre por roedores.

TIPO	NOMBRE	ETIOLOGIA	FORMA DE TRANSMISION AL HOMBRE
Bacterias	Peste Bubónica	<i>Yersenia pestis</i>	A través de plagas (pulgas) de los roedores que se alimentan en el hombre
	Yersiniosis	<i>Yersenia pseudotuberculosis</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>	
	Salmonelosis	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>S. enteritidis</i> , <i>S. dublin</i>	Contaminación de los alimentos con materia fecal de los roedores
	Erisipela	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
	Fiebre por mordedura de rata	<i>Spirillum minus</i> <i>Streptobacillus moniliformis</i>	Mordedura de rata especialmente <i>R. norvegicus</i>
	Lepra	<i>Mycobacterium lepraemurium</i>	
	Leptospirosis	<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>	Contaminación del agua o los alimentos con orina de ratas
	"Lyme Disease"	<i>Borrellia burgdorferi</i>	
Rickettsiosis	Tifo (murino)	<i>Rickettsia typhi</i> (<i>R. mooseri</i>) <i>R. tsutsugamushi</i>	A través de pulgas de los roedores que se alimentan en el hombre o defecan sobre su piel.
	Tifo Epidémico	<i>Rickettsia prowazeki</i>	
	Fiebre de las Montañas Rocallosas	<i>Rickettsia rickettsi</i>	
Virales	Rabia	<i>Virus de la rabia</i>	Los roedores comensales enfermos de rabia, eventualmente muerden al hombre. En pocos casos se ha establecido una relación rabia-roedor-hombre.
	Coriomeningitis linfocítica		
	Encefalitis		
	Hantavirus		
Helmínticos	Triquinosis	<i>Trichinella spiralis</i>	Ingestión de carne de cerdo infestada con <i>T. spiralis</i> por haberse alimentado a su vez con ratas infestadas o sus heces. Contaminación de alimentos con heces de ratas y ratones.
Protozarios	Enfermedad de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	
	Toxoplasmosis	<i>Toxoplasma gondi</i>	
	Leishmaniasis	<i>Leishmania sp</i>	
	Pneumocistis	<i>Pneumocystis carinii</i>	

Los diferentes medios de comunicación han hecho que los roedores se hayan extendido en forma sorprendente, haciéndolos los mamíferos mas abundantes del planeta. Entre las especies más dañinas se encuentran: *Rattus norvegicus* Berkenhot, *Rattus rattus* Linnaeus y *Rus ausculus* Lineaeus. La excreta es uno de los indicadores que se deben buscar durante las inspecciones a planta para poder valorar si hay una invasión por roedores; esta no será encontrada en lugares de paso común a personas ó vehículos, se encontrará en áreas escondidas por donde viaja el roedor, significando que el inspector tendrá que buscar en las partes bajas de los equipos, por los costados de las paredes o inspeccionar lugares altos sobres trabes, perfiles de los techos o ventanas.

Los principales tipos de roedores que causan problemas a las plantas procesadoras de alimentos, son: la Rata Noruega o de las Alcantarillas (*Rattus norvegicus*), la Rata de los Tejados ó Rata Negra (*Rattus rattus*) y el Ratón Doméstico ó de Casa (*Mus musculus*).

Una característica importante del ratón doméstico es su independencia del agua, ya que sus requerimientos son prácticamente satisfechos con el consumo de alimentos. El ratón prefiere como alimento a cereales y semillas; consumiendo al día 2.87 gr de comida seca con un consumo mínimo de agua (0.29 ml). Se alimentan de 15 a 20 veces por día sin alejarse mucho de su nido; un ratón puede pasar su vida en un radio de 6 metros si tiene todo lo necesario para sobrevivir (Lauhoff, 1978).

Existen diferentes métodos de control de roedores, pudiéndose clasificar como directos e indirectos (Cuadro 1.10.7.2, Velazco y Nava, 1988, Larsen, 1996 y Brooks y Lavoie, 1990). De acuerdo a la información anterior, ahora se tiene una visión más amplia de lo que es un buen plan de control de roedores, por lo tanto para lograr mejores resultados, es necesario realizar un control PREVENTIVO, OPORTUNO, INTEGRAL y sobre todo PERMANENTE.

CUADRO 1.10.7.2.
Métodos de Control de Roedores

DIRECTOS	Métodos Químicos	Venenos / Fumigantes /	Quimioesterilizantes
	Métodos Físicos	Trampas (mecánicas y pegamentos) / Rifle sanitario / Ultrasonido / Electrocutadores (" Rat Zapper") Monitores del paso de roedores	
	Métodos Biológicos	Bacterias / Depredadores	
INDIRECTOS	Control del Ambiente	Edificios Sanitarios (a prueba de roedores) / Prácticas Sanitarias y Agrícolas	
	Control Biológico	Protección de la fauna depredadora	
	Control por Cultura	Buenas Prácticas de Manufactura y de Almacenamiento Buenas Prácticas de Transporte	
<u>COMPUESTOS NATURALES</u>			
	Escila Roja		
	Estricnina		
<u>COMPUESTOS SINTETICOS</u>			
	INORGANICOS	ORGANICOS	
		<u>Anticoagulantes</u>	
<u>Varios</u>			
	Fosfuro de Zinc	S. Hidroxicumarinas	S. Indandionas
	Arsénico	Warfarina	Pival
		Pluswarfarina	Antu
1080			Difacinona
	Sulfato de Ta	Fumarina	Valone
	Carbonato Ba	Coumaclor	Endrín
			DDT
	Fósforo	Bradifucoum	
Norbomida		Bromadiolona	
Colecalciferol		Coumatetralyl	
Difetialona			
COMPUESTOS USADOS COMO FUMIGANTES: Cianuro, Bromuro de metilo, Monóxido de carbono, Bisulfuro de carbono, Fosfina			

Los cebos contra roedores deben colocarse cada 10 metros, si hay una infestación severa se deberá reforzar el número de unidades de cebo y colocarse a 4 metros de distancia. Una práctica desleal para promover la venta de químicos.

En interiores no hay sustituto para las Buenas Prácticas de Manufactura; es decir que no se puede dejar de mantener una planta ordenada y limpia, sin posibilidad de que los roedores hagan madrigueras, tengan acceso a alimentos o agua. Cuando se apliquen rodenticidas, se deberá conocer sus características generales, así como tenerse disponibles los antídotos correspondientes (Cuadro 1.10.7.3).

CUADRO 1.10.7.3
Características de algunos rodenticidas

Venenos	Daño	Acción	Antídoto
Anticoagulantes Warfarina, Fumarina, Pival	Hemorragias internas	lenta	Vitamina K y transfusión sanguínea total
Anticoagulantes Difacinona	Inhibe la coagulación de la sangre, hemorragias internas		
Warfarina	Anticoagulante		
Pluswarfarina	Anticoagulante con un bacteriostático		
Coumaclor	Anticoagulante		
Fumarina	Anticoagulante		
Coumatetril	Anticoagulante		
Pival	Anticoagulante		
Difacinona	Anticoagulante		
Valone	Anticoagulante		
Difetialona	Anticoagulante		
Bromadiolona	Anticoagulante		
Colecalciferol	hipercalcimia, fallas renales	lenta	
ANTU	Efusión pleural, producción de fluido en pulmón	lenta	Ninguno
Arsénico	Afecta al riñón, gastroenteritis, afecta al sistema nervioso	lenta	Leche de magnesia, leche y agua, óxido de hierro
Fosfina	Edema Pulmonar, Hígado con enzimas altas de GOT, LDH, fosfatasa alcalina, reducción de protrombina, hemorragia, ictericia. Hematuria renal y anuria. Hipoxia.	lenta / rápida según la dosis	Respirar aire fresco, dar respiración boca a boca en caso necesario. Mantener tibio al paciente, Consultar al médico. El tiempo de exposición a un nivel de 100 ppm es de 30 minutos.
Fluoroacetamida (1081)	Similar al fluoroacetato de sodio	rápida	Ninguno
Fósforo amarillo	Parálisis del corazón, daño gastrointestinal e hígado	rápida	Evitar grasas, aceites y leche. Se usa sulfato antes del emético y agua
Escila roja	Parálisis cardíaca	lenta	Actúa como emético en animales con reflejo de vómito
Floroacetato de Sodio 1080	Parálisis cardíaca y del SNC	rápida	Ninguno. Monoacetil o alcohol etílico, ácido acético es recomendable usar
Estricnina (alcaloide)	Convulsiones, sobreexcitación del sistema nervioso	lenta	No emético después de 10 mins. Carbón activado en agua y sedantes. Mantener en cuarto oscuro
Estricnina, sulfato	Convulsiones	muy rápida	No emético después de 10 mins. Carbón activado en agua, sedantes y mantener en la oscuridad
Fosfuro de Zinc	Igualmente que fosfuros	rápido	Lo mismo que para fósforo

1.10.7.1 Anticoagulantes

Son los rodenticidas más utilizados para el control de roedores. Actúan al reducir la capacidad de coagulación de la sangre; lo cual da lugar a hemorragias internas y externas y finalmente a la muerte. Una característica importante es que dosis relativamente bajas de anticoagulantes ingeridas en un período de varios días resultan fatales. Los venenos iniciales de anticoagulantes consideraban dosis repetitivas, actualmente se tienen compuestos de una sola dosis. Por las concentraciones bajas de estos, eliminan el riesgo de toxicidad aguda para el hombre y reducen este peligro para los animales domésticos. Los roedores no parecen percatarse de la presencia de estos productos en los cebos.

1.10.7.2 Trampas Físicas

Las trampas físicas del tipo mecánico para su buen funcionamiento deben ser mantenidos en buen estado, además de ser revisadas periódicamente. Se recomienda colocar en el interior de una planta, trampas físicas cada 10 metros de distancia (dependiendo de la zona, tipo de industria, manejo higiénico de productos, etc. se podrán colocar hasta en intervalos de 20 metros), en caso necesario se pondrá como cebo tocino, pedazos de tortilla, carne de pollo, maíz, etc. en los interiores. En el exterior se puede emplear cebos y venenos. En cualquier caso, es responsabilidad de los controladores de plagas revisar que las trampas estén libres de cadáveres, con el cebo adecuado, que las trampas físicas estén en posición de captura (no disparadas), que el cebo del exterior todavía esté activo y en buen estado, en el caso de cebos viejos y olvidados, se verán resecos, atacados por insectos o enmohecidos.:Trampa de muelle, Trampa de acero, Trampa Electrocutadora Mecánica, Trampa de jaula, Trampa de caja, Estaciones,. Trampa de pegamento, Tapetes pegajosos, Trampas de ultrasonido, (Velasco y Nava, 1988; Lauhoff, 1987.

1.10.8 Aves

Las aves para ser consideradas como plagas deben reflejar algún daño a la industria o a los campos de cultivo. En algunos otros casos pueden ocasionar molestias por ruido excesivo en algunas zonas, adicionalmente a los aviones les puede afectar al momento del despegue o al aterrizaje. Esto no debe significar una posición antiecologista, sino más bien evaluarse el riesgo potencial de que se transmitan enfermedades como salmonelosis, histoplasmosis, encefalitis, ornitosis, etc. además de que sus excretas pudiesen contaminar a las materia primas o al producto terminado, agregando ingredientes no deseados y obviamente fuera de legislación. A todo esto se le debe agregar el costo que puede tener la limpieza del lugar cuando las aves han anidado y sus excretas se vuelven un problema de apariencia, higiene y sanidad; en otros casos las gaviotas, palomas o gorriones pueden dañar los techos ocasionando perforaciones al limpiarse el pico. (Bauer y Edwards, 1972; Morton y Wright, 1968; Zim y Gabrielson, 1956). Para utilizar las actividades de las aves como un medio de control, se requiere que se coloquen cebos en los alimentos o bien en las perchas; en este último caso, el veneno ser tal que pueda ser absorbido a través de la piel de las patas de las aves como pudiese ser el caso de "Rid a Bird" contra gorriones. Sin embargo, estos métodos podrían complicar la higiene y sanidad de una planta al existir cadáveres y compuestos tóxicos en el interior (Cuadro 1.10.8.1).

CUADRO 1.10.8.1.
Métodos para el Control de Aves

<u>Químicos</u>	<u>Biológicos</u>
Avicidas	Depredadores
Repelentes	
Alteradores del comportamiento	
<u>Físicos</u>	<u>Culturales</u>
Plantas cerradas	Orden y limpieza
Antecámaras	Buenas Prácticas de Manufactura y Almacenamiento
Malla antipájaro	Tirar nidos
Espanta pájaro	Rifle sanitario
Jaulas cónicas	
Alambres retorcidos	
Alarmas sonoras	
Globos y Tiras holográficas	
Bases con púas	
Globos y Tiras holográficas/ ojos tipo halcón ("Terror eyes")	
Tapetes y bases pegajosas	
Sonidos tipo halcón (alarmas estridentes)	
Ultrasonido y sonidos estridentes	
Luces	
Explosiones con cuetones	

Compuestos Químicos

Avitrol (4 amino piridina, tóxico)
Baytex (fenthion)
Estricnina
Mesurol
PDB con Naftaleno
Fention (tóxico)
PA-14 (Tergitol)
Ornitrol
Rid-A-Bird
Starlicide
Sulfato de talio
Captan
Naftaleno

Repelentes táctiles

Disolventes
Aceite de castor
Difenil amina
Aceite mineral
Pentaclorofenol
Petróleo
Polibutano
Polietileno
Quinonas
Resinas
Oxido de zinc
Chapopote
Oxalato de cobre
Lindano
Tiram
aguarrás
Brea

Medios Físicos

Av alarm
Conos vertical
Electrocat

Entre los daños se encuentran los ocasionados a automóviles, edificios, maquinaria, techos, sistemas de ventilación por la exposición al ácido úrico y su efecto corrosivo. A los pichones estorninos y golondrinas les gusta construir sus nidos en la salidas de los drenajes, ocasionando inundaciones o el colapsamiento de estructuras (techos). Algunos incendios han tenido su origen a nidos y a la actividad de aves cuando estas encuentran albergue en el interior de la maquinaria o de ductos eléctricos o avisos luminosos. Nidos en los sistemas de ventilación pueden servir para transmitir enfermedades o impedir que haya un intercambio de aire adecuado ocasionado que se acumule bióxido de carbono. En algunos casos las excretas de los pichones llega a acumularse de tal manera que vence por peso la resistencia de techos. Las excretas de las aves pueden alterar la estructura de los plástico cuando estos son moldeados haciéndolos poco funcionales; por ejemplo, en los empaques para alimentos estos no tendrían su resistencia adecuada, además podrían estar contaminados con *Salmonella*.

1.10.9 Plaguicidas restringidos o prohibidos

En la lista siguiente (Cuadro 1.10.9.1) se mencionan algunos de los plaguicidas que han sido restringidos en su aplicación, prohibida su importación, prohibido su uso o requieren de permisos especiales para su aplicación (Diario Oficial, 1988; EPA 1979; Kimball, et al. 1989). Este listado se aplica a México, debiéndose recordar que en otros países la legislación es diferente, en algunos casos aparece entre paréntesis EPA, refiriéndose a la agencia de Protección del Ambiente de EUA (Environment Protection Agency.):

CUADRO 1.10.9.1
Compuestos de uso restringido o prohibido

2,4,5,T
 4-D (EPA)
 Acetato o propionato de fenil mercurio*
 Acido 2, 4, 5-T*
 Aldicarb
 Aldrin*
 Arsenato básico de cobre (EPA)
 Arsenito de sodio (EPA)
 BHC / HCH / Lindano
 Biotionol (EPA)
 Chloranil*
 Chlordano
 Chlordecone
 Cianofos*
 Cianuro de sodio (EPA)
 Clorobenzilato (EPA)
 Cloruro de Vinilo (EPA)
 Crimidine
 DBCP (EPA)*
 DDD
 DDT 2,
 Dialifor*
 Dicofol
 Dieldrin
 Dinitroamina*
 Dinoseb*
 Di-trap*ex
 Endosulfan
 Endothion
 Endrin*
 Erbon*
 Ethylan
 Fenchlorphos
 Fluoruro de Sodio (EPA)
 Fluoroacetato de Sodio
 Fluoroacetamida (EPA)
 Fluoroacetato de sodio (1080)*
 Forato
 Formothion
 Fosthietan
 Fumisel*
 Heptacloro
 Isobensan
 Kepone*

Lindano(EPA)
 MercurioEPA
 Metaldeihido
 Metoxicloro
 Mevinphos
 Mirex*
 Monuron*
 Nitrofen*
 OMPA (EPA)
 Paraquat
 Paratión Etílico
 PCB´s (EPA)
 Pentaclorofenol
 Phenarzina cloruro (EPA)
 Quintoceno
 Safrol (EPA)
 Salisyl – anilida
 Schradan*
 Silvex (EPA)
 Strobano (EPA)
 Sulfato de Talio
 Terfenilos policlorados (EPA)
 Toxafeno
 Triamiphos*
 Trióxido de Arsénico (EPA)

*** Prohibida su importación, fabricación y uso en México.**

1.10.10 Análisis de algunos reportes de infestaciones

En el cuadro 1.10.10.1 se reportan algunos casos donde diferentes alimentos fueron atacados por plagas, el tipo de plaga asociado y la medida que se tomó para su corrección. En este caso, las medidas preventivas no funcionaron debido a diferentes causas; una de ellas, es la falta de control por parte terceros, como serían amas de casa bodegueros con poca cultura en BPM's, descuido en el transporte, así como indolencia por parte de algunas compañías.

CUADRO 1.10.10.1
Desviaciones en el control de plagas

PRODUCTO O MATERIAL	PLAGA	LUGAR / SITUACIÓN	MEDIDA CORRECTIVA	COMENTARIOS
Cereal instantáneo	Gorgojos de infestación primaria (insectos barrenadores, capaces de atacar al material de empaque)	Perforaron empaque de papel.	Se cambió de empaque	El producto fue abusado, ya que se le guardó en la proximidad de semillas a granel sin protección en un mercado.
Arroz crudo	Insectos barrenadores	Proveniente del proveedor	Proveedores auditados. Se fumiga	Constantemente se tiene que fumigar. El hecho de

			constantemente. Se tiene que realizar selección al 100 %	que un proveedor este auditado no garantiza la seguridad contra las infestaciones.
Frijoles deshidratados a granel	Roedores	Producto almacenado en refrigeradores	Dstrucción de producto	Las cámaras refrigeradas no contaban con la protección contra roedores
Corrugado para empaque de fécula	Piojos de libro	El corrugado fue mantenido en lugares húmedos por parte del proveedor de Material de Empaque	Dstrucción de los lotes más afectados y fumigación del producto menos afectado.	Se capacitó al proveedor para que en la bodega elimine zonas húmedas que favorecen el crecimiento de hongos en los corrugados; ya que los hongos son utilizados como alimento por los piojos de libro.
Botellas de vidrio	Tijerilla	Presentes en las bodegas del proveedor, así como en las cajas de los camiones. También se les detectó en los jardines	Rechazos de lotes. Sopleado de las botellas e inspecciones al 100%	En la época de lluvias se favorece la proliferación de estos insectos, aunado al descuido de las fumigaciones y del control de plagas en la planta.
Harinas preparadas	Gorgojos de infestación secundaria (atacan solo la harina)	Se les detectó en Yucatán. Las bolsas del producto estaban mal selladas	Dstrucción y recolección de los productos infestados. Se cambió a un empaque (bolsa) con mayor protección	Las harinas estaban almacenadas en la cercanía de alimentos para mascotas, los cuales por lo general presentan problemas de plagas. El producto no fue rotado y tuvo tiempo para que se infestase.
Molino para harinas	Palomillas y roedores	Planta infestada y plagada en áreas de proceso	Capacitación en BPM's y Control de Plagas	Tuvo que cerrar varios lugares propensos a permitir la entrada de plagas.
Pimentones deshidratados	Palomillas	El producto se almacenó adecuadamente, presentaba insectos atrapados en la cinta adhesiva.	Dstrucción del producto	Los pimentones tenían poca rotación estando almacenados por varios meses. Aparentemente pudo quedar algunos huevecillos que con el tiempo lograron reproducirse. Puede existir la posibilidad de un infestación externa, aunque poco probable por el control adecuado del almacén.
Chile poblano deshidratado	Palomillas	El producto estaba completamente infestado. Las bolsas internas de las cajas no presentaban perforaciones	Dstrucción del producto	Aparentemente el producto se le irradió, pero no a una dosis para controlar insectos, por lo que algunos huevecillos lograron sobrevivir.
Pastas tostadas con condimentos	Insectos barrenadores	Reclamo del consumidor, reportando presencia de larvas	Al consumidor se le pidió que permitiera inspeccionar su alacena, la cual estaba plagada	El producto tenía fecha de caducidad próxima a vencer, por lo que no era posible la presencia de larvas, esto indicaba una infestación reciente.

Bodega de Materiales en proceso	Pájaros	Puertas abiertas por maniobras y aberturas en techos	Capacitación para que se mantengan cerradas las puertas y sellas aberturas	En varias bodegas es crónico el problema de aves. En el caso de un almacén con productos intermedios se incrementa el riesgos a la salud del consumidor
Bodega de Producto Terminado	Murciélagos	Recovecos en las uniones de techos y paredes	Se sello todos los huecos de las paredes y techos	Los murciélagos por sus hábitos, es difícil detectarlos, ya que su mayor actividad es nocturna. Además sus excretas pueden ser confundidas con las de roedores.
Granulados (sacos) para grandes consumidores	Cucarachas	Reclamo de un consumidor. Al darle seguimiento, se detectó que su almacén estaba prácticamente a la intemperie e infestado por cucarachas, ya que estaba en la proximidad del mercado municipal	Solicitarle al cliente que realizara un programa de control de plagas.	Capacitación y solicitar que los productos no sean abusados por el consumidor
Tabletas de mole	Larvas de Tribolium	Almacenado en lugar húmedo y fuera de vida útil.	Solicitar un mayor rotación de producto tanto en ventas como con los consumidores	Infestación externa. Instruir a los consumidores del manejo de alacenas

1.10.11 Conclusiones y recomendaciones

En el control de plagas se tienen diferentes alternativas desde las espectaculares muertes de los insectos al ser atacados por insecticidas, hasta el manejo adecuado de alimentos, evitando que se presenten residuos que atraigan a las plagas, así como prevenir que existan focos de humedad. El control de plagas implica el manejo de técnicas que permitan mantener a los animales indeseables en un nivel no detectable en el interior de las instalaciones, se debe resaltar que no se refieren al exterminio de los insectos, roedores, aves u otras especies, ya que precisamente se debe hablar de un control y no de un exterminio ecológico. Una de las normas imponderables en el control de plagas es que éstas deben estar FUERA de las instalaciones para lo cual se deben implementar barreras químicas externas así como contar con instalaciones que impidan el acceso de animales; es decir, las plantas deben ser lo más herméticas posibles y de un diseño sanitario (barreras físicas). En el caso extremo de uso de plaguicidas en el interior de una planta, deber ser con equipo adecuado, personal altamente capacitado y evitando que se contamine el alimento. Por lo general, se deben aplicar los plaguicidas en el exterior y emplear barreras físicas o trampas mecánicas en el interior. Es decir, que se debe erradicar la costumbre de poner cebos en el interior, ya que a pesar de que es relativamente bajo el riesgo de una contaminación cruzada por plaguicidas en los alimentos, hay cierta probabilidad de que suceda, más aún cuando el personal no está capacitado en Buenas Prácticas de Manufactura y Almacenaje.

Los compuestos que se apliquen en el interior deberán ser de baja toxicidad (ligeramente tóxicos) para el humano, por ejemplo, piretroides. Además, se debe consultar a las etiquetas para su correcta aplicación y cumplimiento con las recomendaciones legales y ecológicas que señalen las autoridades y sin que se abuse de las dosis recomendadas. Otra norma en el control de plagas es el buen manejo de alimentos y de agua, ya que estos factores son importantes para que se encuentren o no a diferentes plagas, es decir, se debe tener orden y limpieza.

Se debe mantener un programa permanente de control de plagas que abarque principalmente a insectos, roedores y aves, ya que éstos son los que con mayor frecuencia se encuentran presentes en plantas o bodegas de alimentos. Este programa debe contar con un mapa de trampas, los compuestos químicos empleados, así como todos los registros necesarios y relacionados a este tema. En el caso de que se contrate a un servicio externo, este deberá reportar por escrito el tipo de compuestos usados, la frecuencia de aplicaciones, tipos de plaga detectadas y si hubo alguna desviación a la BPM's. Se debe capacitar al personal para que se evite que los malos hábitos se transformen en situaciones cotidianas que puedan ser una causa de infestaciones en las plantas de alimentos fomentando entonces a las Buenas Prácticas de Manufactura y Almacenaje. Los usuarios de un servicio de control de plagas deben estar informados del tipo de compuestos empleados en su planta. El exterior de la planta también debe presentar un orden y limpieza adecuado, de tal forma que el basurero no sea una fuente de contaminación constante, los patios deben estar libres de chatarra o maleza que sean propicios a albergar plagas. Las instalaciones serán de tipo sanitario: paredes, techos y pisos lisos o que no permitan la acumulación de basura, ni albergar alimañas. El diseño debe contemplar a una planta CERRADA y a prueba de roedores, insectos y pájaros.

2. Metales tóxicos

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.

2.1 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 -aminolevulinicodehidratasa 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 cerebroespinal. 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 (Cuadro 2.1.1).

CUADRO 2.1.1
Niveles de toxicidad del plomo en el hombre y su balance

CONCENTRACIÓN EN SANGRE $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$	INGESTA DIARIA PARA OBTENER DICHO NIVEL EN SANGRE	EFEECTO
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

Ingesta (mg):		Excreta (mg):	
Alimentos	0,22	Heces	0,30
Agua	0,10	Orina	0,05
Polvo	0,80	Hueso	0,05
TOTAL	0,40		0,40

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 $\text{Pb}-(\text{C}_2\text{H}_5)_4$, 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; Matk, 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 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Bravo, 1969).

Estudios relacionados con el contenido de plomo en alimentos dan algunas cifras interesantes, como el de chiles en vinagre con 1,74 mg/kg. (Parada, et al 1975), para jugos de

frutas de 0,65 mg/kg.; para coliflor, jitomate, col, fresa y naranja cultivadas en las cercanías de carreteras altamente transitadas, mostraron un contenido inferior a 1 mg/kg. (Schuck y Locke, 1970). Sin embargo, Klope y Leh (1968) encontraron una concentración de 25 mg/kg. en remolacha. Ferret et al (1954), encontraron 0,67 a 0,76 mg/kg. en cocoa, mientras que la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 1977) reporta diferentes contenidos de plomo para: condimentos 1,5 mg/kg.; pescado 0,2-2,5 mg/kg.; carne y huevo 0,0-0,37 mg/kg.; cereales 0,0-1,37 mg/kg; vegetales 0,0-1,3 mg/kg; vinos 0,3 mg/kg. y leche evaporada 0,2 mg/kg. (Murthy y Rhea, 1972). Por otro lado la FAO (1973) ha recomendado que para el azúcar o glucosa sean tolerados 2 mg/kg.; para grasas y aceites 0,1 mg/kg. y para algunos néctares o jugos 0,3 mg/kg.

Debido a esta problemática varios países han fijado 2 mg/kg como límite legal del contenido de plomo en alimentos (Dirección General de Normas, 1970 y 1971; Rowe, 1983). Estudios realizados en México indican un contenido de plomo de 0,22 mg/kg para cebolla y de 0,24 para lechuga (Valle-Vega y López, 1982). Los niveles anteriores podrían considerarse seguros ya que estudios con animales demuestran que una ingesta menor a 3 mg Pb al día no causa una apreciable retención (Public Health Service, 1965).

2.2 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 alquilmercurio 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 alquilmercurio 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).

En Pakistán se presentó un caso desagradable, ya que unas semillas de trigo fueron protegidas con etilmercurio y acetato de fenilmercurio para ser sembradas y fueron utilizadas como alimento. Los síntomas observados en esta intoxicación fueron: ardor en la boca, náuseas, vómitos, debilidad muscular, confusión mental, dificultad al hablar, incapacidad para caminar o estar parado. Finalmente las autopsias demostraron úlceras, así como daño hepático y renal.

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).

El efecto de mercurio inorgánico es el de acumularse dañando al hígado, riñón, especialmente a los túbulos y nefrones e intestino delgado. En forma de vapor es absorbido rápidamente por los alvéolos depositándose en cerebro interfiriendo con la coordinación normal (Cuadro 2.2.1).

CUADRO 2.2.1
Niveles tóxicos de concentración de mercurio
y su acumulación en humanos

	SANGRE µg/kg	ERITROCITOS µg/kg	CABELLO µg/kg
Normal	5	10	10
Límite de seguridad	50	100	-
Aparición de síntomas	500	1 000	150
Efectos fatales (Niigata)	1 300	2 400	500

Acumulación¹	Peso Seco (µg/kg)
Sangre	90
Cabello	552
Riñón	903
Timo	475

¹ La concentración de Hg fue analizada en autopsias rutinarias en personas muertas en accidentes en Glasgow Inglaterra. De acuerdo a los datos presentados, estas personas estaban intoxicadas con mercurio, o bien demuestran la posibilidad de diferentes apreciaciones en su contenido. Adaptado de Hodge, 1973, Goldwater, 1971.

El mercurio puede eliminarse empleando un agente quelante como BAL ("British Antilewisite"), EDTA y NAP (n-acetil D,L penicilamina).

Gómez y Markakis (1974) evaluaron el contenido de mercurio en varios alimentos, las concentraciones menores (aproximadamente 0,01 mg/kg) fueron para productos lácteos, cereales, carnes, frutas y legumbres, pero en pescados y mariscos la concentración aumentó considerablemente 0,04 mg/kg para las truchas y pescados del lago Michigan. Comparando estos valores con ostiones provenientes de Japón, se observan concentraciones relativamente bajas (0,02 mg/kg), lo que representa un buen control ambiental de este metal, después de haberse presentado como la intoxicación de Minamata (Anónimo, 1981; Goldwater, 1971).

2.3 Cadmio

La principal fuente de contaminación ambiental por cadmio es la roca fosfórica con alto contenido de metal y usado para la fabricación de fertilizantes. Se ha detectado en alimentos, tales como moluscos, crustáceos, granos (especialmente arroz y el germen de trigo) té y café. El cadmio es tóxico para todos los sistemas y funciones humanas o animales. Tiende a ser almacenado en hígado, riñón y pulmones. El cadmio inhibe a las enzimas con grupos sulfhidrilo en el sitio activo. Entre sus efectos agudos se observan alteraciones generalizadas, con problemas respiratorios, bronquitis, neumonía, arterioesclerosis e hipertensión. La intoxicación crónica hace que el riñón sea el principal órgano afectado en el cual se encuentran proteínas de bajo peso molecular como la metalotioneína con un alto contenido de grupos sulfhidrilo, las que eventualmente terminarán unidas al metal. Una ingesta prolongada de cadmio altera el metabolismo de calcio, resultado en osteoporosis (huesos débiles) y problemas con el esmalte de los dientes. En forma general a este problema se le conoce como "Itai-Itai", que además es doloroso para el paciente.

El inhalar vapores de este metal trae como consecuencia enfisema, catarro y parálisis del nervio olfatorio. El cadmio puede pasar la placenta con posibles efectos mutagénicos para el feto. Por otro lado puede dañar a los canales seminíferos causando sarcomas (tumores) en testículos (Waldbott, 1973).

Miller et al (1967) estudiaron el efecto del cadmio en vacas, observando una baja en la producción de leche a niveles de 3,0 g de cadmio diario; al eliminarse el cadmio la productividad aumentó. El cadmio fue excretado en heces (82%) y en leche se encontró a niveles menores de 0,1 mg/kg.

2.4 Arsénico

Se encuentra en alimentos contaminados por fertilizantes fabricados a partir de roca fosfórica (Jacobs y Keeney, 1970). Otra fuente de arsénico en alimentos es la contaminación accidental por plaguicidas, lo que ha resultado en fijar como límite 3,5 mg/kg de trióxido de arsénico en vegetales (Estados Unidos de América).

El arsénico es fácilmente absorbido por el tracto digestivo y distribuido en el cuerpo como un complejo de proteína (α -globulina)-arsénico. El arsénico es un tóxico protoplasmático que se une a los grupos sulfhidrilo, inhibiendo a varias enzimas, especialmente las del metabolismo celular y las de la respiración. Posee un efecto de dilatación y aumento de la permeabilidad capilar del intestino. Crónicamente causa pérdida de apetito, problemas gastrointestinales, conjuntivitis, hiperqueratosis, melanoderma (repercutiendo en cáncer), esto ha dado origen al Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico (HACRE) en Argentina y Chile.

Por otro lado se ha visto que el arsénico es antagónico al efecto del selenio; también hay indicios de que promueve el crecimiento, así como la utilización del alimento por el ganado. (Park y Bullerman, 1981)

Thaper et al (1970) estudiaron el efecto del arsénico y selenio a dosis bajas en pollos a través de su ciclo vital. El selenio a nivel de 8 mg/kg afecta la productividad de huevo,

observándose también pesos menores en el lote experimental que en los animales testigo. También se presentan problemas en la incubación. Estos efectos fueron contrarrestados por arsénico (15 mg/kg), sin embargo la producción del huevo no recuperó sus valores normales.

3. Energía ionizante e irradiación en alimentos

Becquerel en 1896 descubrió que el uranio emitía rayos que afectaban a una placa fotográfica, después los Curie descubren que el uranio y el radio se desintegran originando radiactividad ionizante. Durante este proceso se emiten partículas alfa (con dos neutrones y dos protones) y las partículas beta (electrones). De forma similar, los rayos gamma también se generan en este proceso.

Las fuentes de radiactividad pueden ser rayos cósmicos o sustancias naturales presentes en la corteza terrestre (potasio 40), de esta forma una persona puede normalmente estar expuesta de 0,08 a 0,15 rad al año, un rad es igual a la absorción de energía de 100 ergios/g de material irradiado. Actualmente se ha decidido remplazar al rad por la unidad internacional del Gray (Gy), implicando que es la cantidad de energía absorbida equivalente a 1 Joule/kg o a 100 rads.

En alimentos pueden encontrarse diferentes tipos de elementos radiactivos como son: uranio, torio, potasio, polonio y algunos compuestos de degradación: radio, radón, plomo, protactinio, etc. Adicionalmente se puede considerar que el estroncio 90, al igual que el cesio 137 son liberados en forma de aerosol por las explosiones atómicas o desastres nucleares, las cuales se depositan en pastos y pueden ser ingeridos por el ganado, de tal forma que su leche o carne contenga elementos radiactivos con el respectivo riesgo para los humanos. Los cereales (cebada y trigo) pueden ser una fuente importante de contaminación para los alimentos balanceados de ganado, de ahí que se piense en utilizar a la leche o sus derivados como un índice de contaminación por radiaciones, al igual que los niveles de radiación que pudiesen estar presentes en pastizales.

El plutonio 239 es un producto de la activación del uranio 238, producido en grandes cantidades por los reactores atómicos, afortunadamente no es fácilmente absorbido por las plantas, pero sí puede causar intoxicaciones graves si se ingiere directamente. Otro problema es la bioacumulación del cesio 137 por el alga *Porphyra umbilicalis* que se consume como alimento ("laverbread") en algunas partes del mundo.

Los radionucleótidos, al igual que algunos plaguicidas pueden bioacumularse; por ejemplo el rutenio 106 se acumula por un factor de 1000 veces. El zinc presenta un factor de acumulación de 65 veces en ostiones, mientras que algunos peces pueden concentrar en sus tejidos hasta 20 veces el cesio (Reilly, 1980). Los efectos causados por los radionucleótidos se pueden asociar a diferentes tipos de cáncer: a) cáncer de hueso (estroncio y plutonio): b) leucemia (estroncio): c) tejido gonadal (cesio y tritio) y d) tiroides (yodo) (Waldbott, 1973).

Uno de los métodos desarrollados recientemente son las radiaciones gama o energía ionizante (con base en cobalto 60 o en cesio 137), para la conservación de alimentos. Esta tiene algunas ventajas al compararse con otras formas de conservación de productos cárnicos, ya que puede disminuir los problemas de triquinosis y de nitrosaminas, no afecta considerablemente a las proteínas, vitaminas y lípidos; además estudios toxicológicos dan cierta seguridad respecto a su empleo en alimentos. (Thayer y Harlan, 1983; Tsuki, 1983; World Health Organization, 1977 y 1981; Urbain, 1986)

Una aplicación reciente de las radiaciones gamma (Co 60 o de Cs 137) es la erradicación de *Salmonella* del huevo en polvo, para esto se debe recordar que la pasteurización previa al secado no necesariamente significa la desaparición de este microorganismo, ya que este puede sobrevivir. Se puede obtener una reducción decimal (D10) de 0.8 KGy para *Salmonella lilla*, *S. enteritidis* y *S. typhimurium*. (Matic, et al 1990).

La Organización Mundial de la salud concluye que cualquier alimento irradiado a una dosis de 10 KGy 1 M rad (equivalente a un millón de rads) es adecuado para ser consumido por humanos, sin que sea necesario llevar a cabo pruebas toxicológicas exhaustivas (Institute of Food Technologists, 1983). Sin embargo, surgen nuevos aspectos legales, como el de incluir en la etiqueta alguna aclaración de que el alimento ha sido irradiado (Korkwek, 1983; Takeguchi, 1983) o bien presentar el símbolo internacional de alimentos irradiados.

Respecto a los compuestos radiolíticos que puedan formarse a dosis de 50 KGy en alimentos (extremadamente elevada), se ha detectado que prácticamente están a una concentración tan baja que equivale a la concentración de productos que no han sido irradiados (Urbain, 1986). En el empleo de radiaciones se debe considerar el efecto de una posible alteración del sabor, por ejemplo en productos lácteos (40 KGy, en forma congelada) presentaron algunas alteraciones, las cuales se pudieron controlar con BHA, BHT y palmitato de ascorbilo, además se usaron empaques con atmósfera controlada (Hashisaka, et al 1990).

VI. AGENTES TÓXICOS GENERADOS DURANTE EL PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

En este tema se discuten algunos de los compuestos que son generados por un proceso y que quedan como parte de un alimento; es decir, que son independientes de los tóxicos naturales y de los aditivos, que han sido añadidos para un fin específico en cantidades controladas; o bien de los contaminantes como metales o plaguicidas, ya que estos ocasionalmente se detectan en productos alimenticios, pero no se sabe en qué cantidad, cuándo, ni en qué producto se presentarán. Un tóxico generado por proceso es parte intrínseca de la transformación de un alimento, en este caso podemos tener una idea de su presencia, pero no siempre se puede medir su repercusión; sin embargo, en muchos casos se puede controlar su formación o fijar tolerancias que garanticen la salud del consumidor.

Antes de discutir la naturaleza de dichas sustancias, es menester describir algunos conceptos relacionados con el estudio de la toxicidad. Para esto se tiene que remitir a la legislación sanitaria de los Estados Unidos de Norteamérica por la influencia que tiene en muchos países, incluyendo México. En la década de los 50, el legislador Delaney estableció su famosa cláusula para cuidar la salud de los ciudadanos y que decía: "la sustancia que a cualquier concentración provoque cáncer en los animales de laboratorio, debe prohibirse para consumo humano". En la época en la que se expidió esta ley no se conocían técnicas que fueran lo suficientemente sensibles para cuantificar milésimas de microgramo de los compuestos tóxicos y por lo tanto, en su momento fue válida.

En esta época se pensaba en compuestos que fuesen de origen natural, contaminantes y principalmente aditivos, sin embargo no se consideraba a la generación de tóxicos en un proceso. En la actualidad, organismos internacionales, como por ejemplo la Organización Mundial de la Salud, reconocen que cualquier sustancia consumida en exceso (incluyendo el agua) puede ser dañina para el hombre, a un grado tan extremo como para causar la muerte. Por otro lado, la oficina de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, permite y elimina aditivos de acuerdo con esta cláusula y con base en las diferentes pruebas de toxicidad establecidas, y que deben llevarse a cabo en laboratorios previamente aprobados.

En relación al poder carcinogénico de los compuestos, éstos se consideran peligrosos cuando tienen la capacidad de producir tumores en cualquier animal sin importar la dosis; aún cuando no se cause la muerte. Aquellos que son mutagénicos son igualmente importantes y peligrosos, ya que inducen cambios o mutaciones genéticas hereditarias; dichas transformaciones se llevan a cabo principalmente en la molécula del ácido desoxirribonucleico y pueden causar la muerte de la propia célula o convertir esta en una unidad cancerosa que crezca sin control y que produzca tumores. De hecho, existe una relación, ya que aproximadamente 80% de los compuestos mutagénicos provocan células cancerosas o favorecen la proliferación celular (hiperplasia). Por esta razón, las pruebas de mutagenicidad son las primeras que se efectúan en estudio de la carcinogenicidad, además de que son relativamente sencillas, económicas y rápidas; para tal fin se emplea la prueba de Ames (establecida por el Dr. Bruce Ames) que utiliza la bacteria *Salmonella typhimurium*. Por otra parte, hay otros compuestos que son teratogénicos; es decir, cuando se administran a los animales de laboratorio preñados, le causan defectos a las crías cuando estas nacen. Todas estas pruebas tienen que validarse para su interpretación en humanos.

El estudio de la carcinogenicidad no resulta fácil, ya que existen interacciones entre las sustancias que complican la interpretación de los resultados; por ejemplo, la ingesta múltiple de varias sustancias puede traer consigo la disminución o inhibición de la potencia de un carcinógeno (sincarcinogénico), o bien, puede suceder que una molécula no carcinogénica o muy débil (cocarcinógeno) sea necesaria para que otra compuesto pueda expresarse como un agente carcinogénico.

Vale la pena resaltar que hay dos tipos de carcinógenos: los primarios y los secundarios; los primarios indican la carcinogénesis sin ninguna activación metabólica y actúan en el lugar de contacto; por ejemplo, la beta-propiolactona, el sulfato de dimetilo y el selenio son carcinógenos primarios; a pesar de que con este último existe controversia, puesto que muchos investigadores lo consideran indispensable para el buen funcionamiento del organismo humano. Los carcinógenos secundarios son los que generalmente se encuentran en los alimentos, también se les conoce como pro-carcinógenos, ya que requieren de una transformación a su forma activa mediante la acción de moléculas electrofílicas fuertes, para así convertirse en carcinógenos primarios. En el Cuadro 1 se muestra una relación de los principales carcinógenos secundarios encontrados en los alimentos.

CUADRO 1
Carcinógenos secundarios presentes en alimentos

COMPUESTO	ALIMENTOS ASOCIADOS	POTENCIA RELATIVA COMO CARCINÓGENO* (NUM. REVERTANTES/ μ g)
hidrocarburos policíclicos aromáticos (vg. benzopireno)	ahumados, asados, aceites, margarinas, mayonesas, té, café, cereales, mariscos, pescados.	0,05 (320)
sacarina	bebidas y alimentos dietéticos	
nitrosaminas	tocino, pescado (frito, salado y fresco), quesos, hongos, salami	
taninos	té, vinos	
hidrazinas (agaritina)	agaricus y gyromitra (hongos)	
cicasina	cicadas	
plaguicidas	cualquier alimento	
glucoalcaloides	papas	
alcaloides pirrolizidínicos	harinas y varias hierbas	
aflatoxina (B ₁)	cacahuete, granos (cereales)	1,00 (6 000)
esterigmatocistina (precursor de aflatoxinas)	granos	
luteoskinina (<i>Penicillium</i>)	arroz	
azaserina (<i>Streptomices</i>)	cereales	
patulina (<i>Penicillium</i>)	manzanas	
safrol	infusiones de sasafras, especias	

apiol	apio	
estragol	estragón, especias	
furocumarinas	apio, perejil, higo	
psoralenos	cítricos, especias, chirivias	
quercetina (flavonoide)	hierbas de olor	
kampferol (flavanoide)	hierbas	
2 amino 3,4 dimetil imidazo (4,5f) quinolina	pescado, carnes cocidas	110,20 (661 000)

CUADRO 1 (continuación)
Carcinógenos secundarios presentes en alimentos

COMPUESTO	ALIMENTOS ASOCIADOS	POTENCIA RELATIVA COMO CARCINÓGENO* (NUM. REVERTANTES/μg)
2 amino 3 metil imidazo (4,5f) quinolina	pescado, carnes cocidas	73,80 (443,000)
2 amino 3,8 dimetilimidazo (4,5f) quinoxalina	carne de res	24,20 (145,000)
3 amino 1,4 dimetil 5H pirido (4,3b) indol	pirolizados del triptófano	6,50 (39,000)
3 amino 1- metil 5H pirido (4,3b) indol	pirolizados del triptófano	17,40 (104,200)
2 amino 1 metil 5H pirido (4,3b) indol	pirolizados del triptófano	
2 amino 6 metil dipirido (1,2a:3',2'd) imidazol	pirolizados del ácido glutámico	8,20 (49,000)
2 amino dipirido (1,2a:3',2'd) imidazol	pirolizados del ácido glutámico (calamar)	
lasiocarpina, petasitenina y monocrotalina	senecio	
ptaquilosida	helechos	
cafeína, teofilina, teobromina	café, té, cacao	
etanol	bebidas alcohólicas	
isotiocianatos	crucíferas, hortalizas	

carbamato de etilo	fermentados	
Me AoeC	pirolizado de soya, res, pollos, hongos	0,03 (200)
diacetilo	mantequilla	
flavonoides	vegetales	
antraquinonas	ruibarbo	

* La potencia relativa se refiere comparativamente a la aflatoxina, con base a las colonias revertantes en la prueba de Ames; mientras mayor sea el número, el compuesto es más potente; los valores son adaptados de Shibamoto (1982).

Entre los carcinógenos secundarios más importantes están: uretano, aflatoxinas, hidrazinas, isotiocianato de alilo, alcaloides de la pirrolizidina, alquenal bencenos, taninos, psoralenos, carbamato de etilo, etanol, sustancias en el café, diacetilo, etilén clorhidrinas, 1,4 dioxano, nitrosaminas, reacciones de Maillard, termodegradación de proteínas, carbohidratos y lípidos, algunos de estos compuestos ya han sido discutidos en otras secciones de este trabajo.

1. Uretano

Este compuesto ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CO-NH}_2$) se encuentra generalmente en los alimentos cuando se usa el pirocarbonato de dietilo como conservador, puesto que la degradación del segundo genera el uretano.

2. Hidrazinas

En esta familia se encuentran varias decenas de sustancias, pero destacan la N-metil-N-formilhidrazina, la giromitrina, la metil-hidrazina, la agaritina y el ácido para-hidrazinbenzoico, todos encontrados en diversos hongos comestibles (*Gyromitra esculenta*, *Agaricus bisporus* y *Cortinellus shiitake*); muchas de ellas han demostrado su capacidad mutagénica y carcinogénica en distintos animales de laboratorio, atacando principalmente el estómago y los pulmones con diferentes velocidades. La concentración en que se encuentra varía, pero va, por 100 g de material comestible, desde 1 mg (10 mg/kg) hasta 300 mg (3 000 mg/kg).

3. Isotiocianato de alilo

Los isotiocianatos, principalmente el de alilo ($\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-N=C=S}$) son responsables del aroma característico de un gran número de productos vegetales, tales como el rábano, mostaza, brócoli, col y otros. El isotiocianato de alilo proviene de la hidrólisis enzimática de los tioglucósidos sinigrina y sinalbina, que son atacados por una beta-galactosidasa cuando el tejido del fruto es cortado, mordido, etc. En pruebas de laboratorio se ha demostrado que el consumo excesivo del isotiocianato de alilo causa cáncer en las ratas, por otro lado este compuesto forma parte del "flavor" de la cebolla y el ajo.

4. Alcaloides de la pirrolizidina

Desde hace tiempo se conoce que algunos derivados de la pirrolizidina tienen la capacidad de ser mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos y que se encuentran en un gran número de plantas, principalmente varias empleadas para hacer infusiones; a pesar de que no son realmente modificadas, se les incluye en esta parte, ya que se realiza un proceso de concentración. Entre las pirrolizidinas más comunes están la petasitenina, la senquirquina y la simfitina, que, cuando se administran en forma pura a las ratas, provocan tumores en el hígado.

5. Alquenil-bencenos y derivados

Son muchos los compuestos incluidos en esta categoría, pero sólo algunos han sido sometidos a pruebas de mutagenicidad y carcinogenicidad; ya se han identificado varios de ellos como potentes agentes tóxicos, como el safrol (encontrado en el aceite de sasafrás, nuez moscada, macís, anís estrella, pimienta negra y canela), el isosafrol (ylang-ylang), el estragol (estragón, albahaca, hinojo) y la beta-asarona (acoro), que provocan cáncer en las ratas. Sin embargo, existe un gran número de otros compuestos de esta familia que todavía quedan por estudiarse: apiol (apio), piperina (pimienta negra), eugenol (clavo, alcachofa, pimienta gorda), anetol (anís, hinojo, aguacate), metileugenol (pimienta), aldehído cinámico (canela), miristicina (zanahoria, plátano, nuez moscada, macís).

6. Taninos

Estas sustancias son derivados de los ácidos gálico y elágico y se encuentran en un gran número de productos vegetales, como el sorgo y diversos helechos. Desde hace tiempo se conoce la reducción en la biodisponibilidad de las proteínas cuando estas se administran junto con los taninos; sin embargo, no es concluyente que estos compuestos provoquen cáncer. A pesar de esta situación, se considera que algunas poblaciones de África desarrollan cáncer del esófago al consumir una dieta basada en sorgo con un alto contenido de taninos.

7. Psoralenos

Estos compuestos se encuentran en varios miembros de las umbelíferas, tales como perejil, cilantro y chirivía y tienen una actividad mutagénica comprobada y, en ocasiones, carcinogénica. Realmente deben ser considerados como compuestos naturales sin una modificación.

8. Carbamato de etilo

El carbamato de etilo o uretano ($\text{NH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) se encuentra en muchos alimentos fermentados, como es el caso de los derivados lácteos, la cerveza, el vino y el pan; su administración a las ratas les provoca tumores.

9. Etanol

El consumo excesivo de etanol se ha relacionado directamente con la cirrosis y cáncer del hígado; igualmente, los niños de madres alcohólicas tienen diversos problemas.

10. Sustancias en el café

El café es una de las bebidas más populares en todo el mundo; dependiendo del método de preparación, se extraen diferentes compuestos, tales como cafeína, diacetilo, glioxal, metilglioxal, ácido clorogénico y otros. Estas sustancias han demostrado ser mutagénicas. También contiene pequeñas cantidades de benzopireno cuya mutagenicidad y carcinogenicidad ya ha sido comprobada; los taninos también están presentes.

11. Diacetilo

El diacetilo ($\text{CH}_3\text{COCOCH}_3$) es uno de los principales constituyentes del aroma de la mantequilla, de tal forma que incluso, se sintetiza para emplearse como saborizante. En pruebas preliminares, el diacetilo ha mostrado ser mutagénico aún cuando no se han efectuado exámenes de carcinogenicidad.

12. Flavonoides

En esta categoría se incluyen un gran número de compuestos responsables del color de muchos productos vegetales. De todos ellos, la quercetina y el kaemferol han mostrado una potencia mutagénica. Todavía quedan muchos flavonoides por estudiar.

13. Compuestos producidos por altas temperaturas

Durante la industrialización y preparación de la mayoría de los alimentos, comúnmente se emplean distintos tratamientos térmicos tales como la pasteurización, la esterilización, el cocimiento, el horneado, el freído, etc.; cada uno de ellos se efectúa en distintas condiciones de temperatura, lo cual favorece diversos cambios químicos. De igual manera, debido a la complejidad de las características y composición de los alimentos (pH, actividad acuosa, potencial de oxidación-reducción, disponibilidad de reactantes, etc.) durante su calentamiento se generan muchas sustancias orgánicas cíclicas, tales como pirazinas, pirimidinas, furanos, derivados del antraceno, etc. Muchas de estas reacciones son las responsables del aroma y del sabor de los alimentos, pero otras están asociadas con la producción del cáncer; en efecto, algunas son las mismas que se generan al fumar y a las cuales se les ha atribuido el efecto dañino del cigarro.

13.1 Reacción de Maillard

Estas son un grupo de transformaciones típicas que dan origen a los colores y algunos sabores típicos de muchos alimentos (por ejemplo pan, huevo, leche) cuando se someten a un tratamiento térmico; dependiendo de la intensidad la coloración varía desde ligero amarillo hasta un café intenso. En relación a su posible toxicidad existe mucha controversia, ya que los estudios se han realizado en sistemas modelo rígidos y simples, como es el caso de la reacción entre la glicina y el almidón, en donde algunos de sus derivados presentan una marcada mutagenicidad ante la prueba de Ames. En el laboratorio se han efectuado análisis con mezclas de ramnosa/amoníaco, maltol/amoníaco, cisteamina/glucosa, etc., pero los resultados no se pueden extrapolar fácilmente a un alimento con una composición completamente distinta.

Entre los diferentes métodos de conservación de alimentos se encuentra el procesamiento térmico, el cual en forma general, tiene una repercusión benéfica, al destruir compuestos tóxicos como las hemaglutininas, inhibidores de enzimas, o bien favorece a la digestión. En contraparte se presentan reacciones que pueden ser indeseables en algunos casos, como la de Maillard o ennegrecimiento no enzimático, que se lleva a cabo entre los grupos reductores de azúcares y los

grupos amino libres de las proteínas o aminoácidos, dando lugar a una serie de compuestos complejos que a su vez se polimerizan formando una serie de pigmentos oscuros conocidos como las melanoidinas (Chichester y Lee, 1981; Dutson y Orcutt, 1984).

Al progresar la reacción de Maillard, se observa que también se disminuye la digestibilidad de las proteínas, así como la cantidad de lisina disponible (Satterlee y Chang, 1981), lo que sugiere la formación de compuestos tóxicos o antinutricionales o simplemente pérdida de nutrimentos (Tanaka, et al 1977). En el caso de utilizar dietas con una concentración elevada de compuestos de tipo Maillard, se observan diarreas agudas, problemas intestinales (cecum inflamado), una elevada excreción de aminoácidos y un decremento considerable en la actividad enzimática de lactasa, sacarasa y maltasa. También se ha asociado el daño en hígado a compuestos de tipo Maillard, estando relacionado al aumento de actividad de fosfatasa alcalina y de la transferasa de oxalato-glutamato. Incluso se ha demostrado que este tipo de pigmentos son mutagénicos en la prueba de Ames. En esta prueba, se utiliza una cepa mutada de *Salmonella* dependiente de histidina para su crecimiento, la cual se revierte a su estado "natural" de independencia de la histidina, después de haber sido expuesta a materiales que provienen de la reacción de Maillard, es decir que son capaces de inducir mutaciones. (Sugimura y Nagao. 1979; Tannenbaum, et al 1978; Taylor, 1982).

Es necesario reconocer que en la reacción de Maillard se llevan a cabo otros cambios favorables como el color-olor-sabor característico de los panes o bien de algunas aves rostizadas (Chichester y Lee, 1981; Hosney, 1984). En cualquier caso se observa, principalmente, la síntesis de pirazinas y de imidazol. Las primeras son fundamentales para el aroma de los alimentos tratados térmicamente (por ejemplo los rostizados), pero algunas de ellas han presentado propiedades mutagénicas; por su parte, los imidazoles no son tan importantes para el aroma, aunque presentan cierta mutagenicidad (Shibamoto, 1982; Taylor, 1982).

13.2 Degradación de aminoácidos y proteínas

La degradación pirolítica del triptofano ha dado origen a compuestos mutagénicos potentes, tales como 3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido-(4,3b)-indol y 3-amino-1-metil-5H-pirido-(4,3b)-indol, mientras que la fenilalanina puede producir 2-amino-5-fenilpiridina y el ácido glutámico sintetiza 2-amino dipirido (1,2a: 3',2'd) imidazol y 2 amino 6 metil dipirido (1,2a: 3',2'd) imidazol. Otros derivados de la lisina o de la ornitina también han sido identificados como mutagénicos, pero no tan potentes como los anteriores. Por su parte, los pirolizados de las proteínas de soya también han demostrado tener esta actividad.

13.3 Termodegradación de lípidos

Un gran número de sustancias se sintetizan cuando los aceites se someten a temperaturas elevadas, como ocurre cuando se fríen los alimentos; los hidrocarburos policíclicos aromáticos mostrados en el Cuadro 13.3.1 se han identificado en estas condiciones. Muchos de ellos se han relacionado directamente con el cáncer en el colon y en la próstata de las personas que consumen excesivas cantidades de grasas muy calentadas (Walter et al, 1991).

CUADRO 13.3.1
Hidrocarburos policíclicos aromáticos
presentes en alimentos*

Compuesto	Alimentos
benzantraceno	Productos ahumados como:
benzofluorantreno	carne de res
benzoperileno	quesos
benzopireno	aves
criseno	almejas
metil criseno	ostiones
coroneno	jamón
dibenzantraceno	salmón
dibenzocriseno (antrantreno)	salchichas
fluorantreno	etc
perileno	
fenantreno	
pireno	
metil pireno	
trifenileno	

Según Swientek (1990), la dieta juega un papel muy importante en el 35 % de las muertes asociadas a cáncer, por lo que se recomienda incluir en la dieta a compuestos que protejan o disminuyan la posibilidad de este padecimiento como: vitamina A, C y D, retinol folato y zinc. Las vitaminas aparentemente actúan interaccionando con radicales libres, como antioxidantes, como potenciadores del sistema inmunológico, inhibiendo la formación de cancerígenos, presentan efecto antimutagénico. Por otro lado se sugiere que se utilicen enzimas que destruyan compuestos indeseables (entre otros al colesterol) o bien que se empleen técnicas novedosas como la extracción supercrítica de dióxido de carbono y las abzimias (anticuerpos que se comportan como enzimas aumentando la acción catalítica). La fibra actúa como un agente protector del cáncer en el colon, para esto se recomienda una ingesta de 20 a 35 g por día, su efecto es formar una matriz con el alimento que disminuya el tiempo de tránsito en el colon.

Entre otros mecanismos de protección contra la mutagénesis, destacan los de competencia por la activación, los de interferencias hormonales, los de excreción, los de interferencias con los sitios de unión y los de interferencias enzimáticas. Incluso se ha sugerido que la saliva, el agua, los ácidos grasos poliinsaturados, el hipoclorito, las porfirinas, etc., podrían disminuir el efecto tóxico que representará la ingesta de unas diez toneladas de alimento (peso seco) en un período de 50 años de vida.

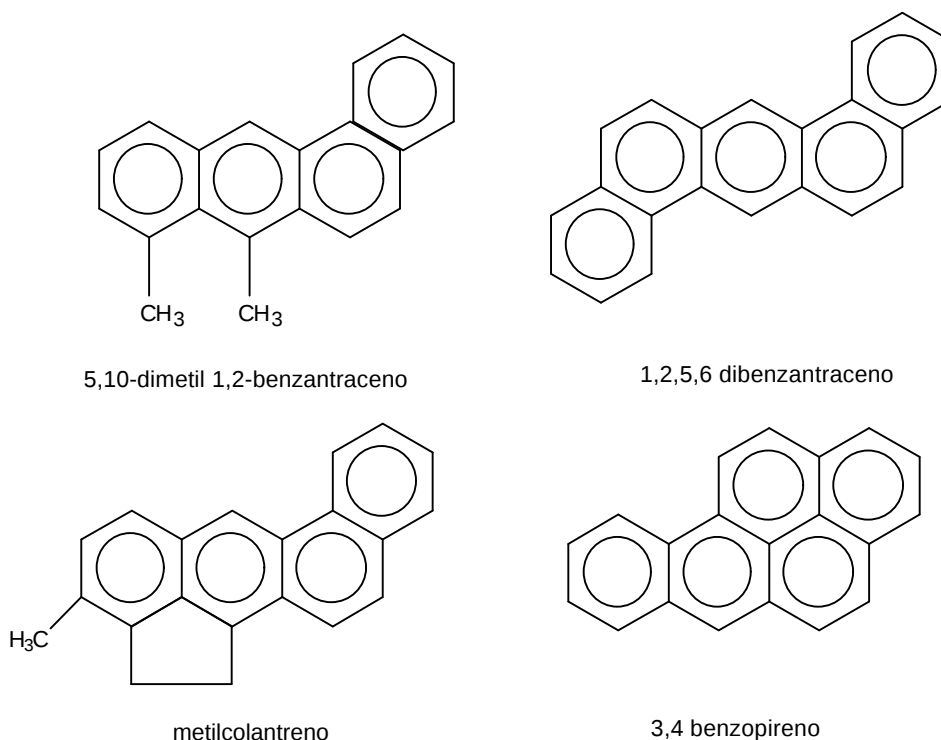
Ante esta panorámica de grasas, tanto en su termodegradación como ingesta, se propone a diferentes sustitutos de grasa, los cuales se pueden dividir en: sustitutos en una base proteica, compuestos sintéticos (sacarosa, poliéster) y sustitutos con base en carbohidratos.

Las grasas son susceptibles de sufrir cambios durante su calentamiento, principalmente las poliinsaturadas, son fácilmente oxidadas durante la elaboración de frituras, como lo son: papas a la francesa, "carnitas", "chicharrón", etc. Un consumo elevado de grasas termoxidadas resulta en una hepatomegalia acompañada de pérdida de apetito, retraso en el crecimiento, diarrea, daño histológico de riñón, hígado, e incluso la muerte (Andia y Stret, 1975; Wogan, 1979); así como cuentas bajas en el hematocrito, un contenido menor en hemoglobina y una disminución en la capacidad total de unión del hierro a ella. Paralelamente a una deficiencia en hierro se forma malondialdehído, que al reaccionar con amino-fosfolípidos y proteínas de las membranas causa

rigidez en los eritrocitos, mientras que en células normales el malondialdehído induce a la síntesis de enzimas que metabolizan radicales libres como la catalasa, glutatión peroxidasa y superoxidodismutasa (Vidaurre-Gonzalez, et al 1988; Younathan y Mc. Williams, 1985).

Por otro lado, los individuos que consumen dietas elevadas en grasas, son considerablemente más susceptibles a desarrollar cáncer en el pecho, colon y próstata (Correa, 1981). En general se asume que países consumidores de grasas tienen una incidencia mayor de cáncer mamario que aquellos en los que no se abusa de este producto (Millerd, 1985). Entre los compuestos generados por la termodegradación de grasas se encuentran los aromáticos policíclicos derivados del antraceno (Figura 13.3.1).

FIGURA 13.3.1



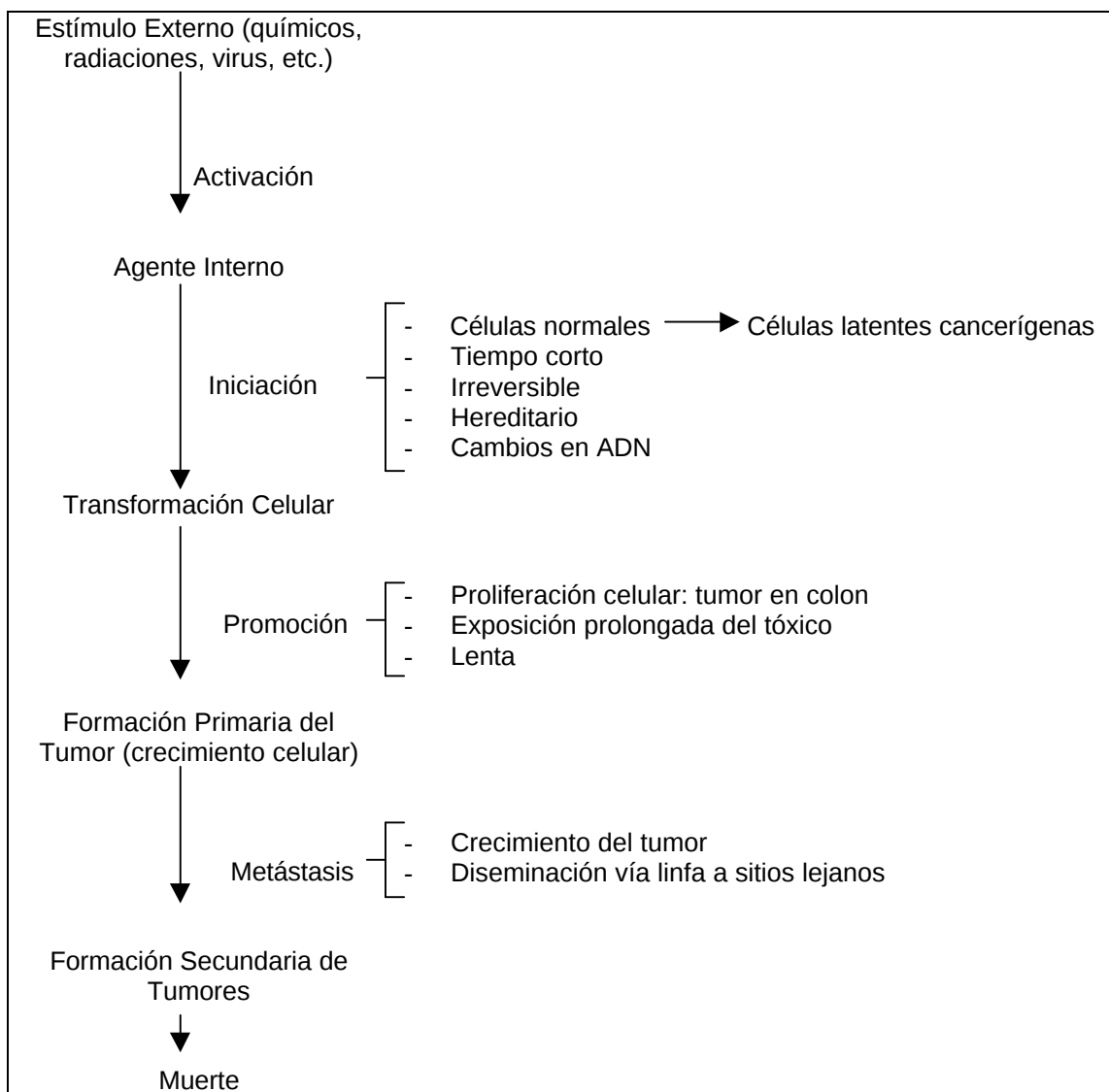
Según Fabián (1968), el contenido de hidrocarburo aromático cancerígeno puede variar de 20 a 100 µg/Kg en grasas comestibles (aceites, margarinas y mantequilla) por ejemplo el 3,4 benzopireno fue detectado de 3 a 18 µg/kg.

Castro Roa et al (1989) estudió el efecto del sobrecalentamiento de grasa en presencia de nitritos usados para la elaboración de frituras de la epidermis del cerdo (chicharrón) encontrando la presencia de nitrosopirrolidina en la grasa (manteca) sobrecalentada que varió de 8,3 a 2,5 ng/µl después de 10 minutos de calentamiento respectivo aislados de estos compuestos de grasa y nitrosamina fueron sometidos a la prueba de Ames sin que se detectara un efecto de mutagénesis con *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 y TA1535.

Una dieta elevada en ácidos grasos polinsaturados coincide con el desarrollo de tumores en colon y pecho. Para que se forme un tumor se requiere de una serie de eventos después de la exposición a un agente carcinógeno (Kent y Imad, 1985; Maron y Ames, 1983), considerando que se requiere de una iniciación hasta la propagación generalizada de tumores (Figura 13.3.2). En

contraparte Pariza, 1982 propone que existen algunos antioxidantes del tipo fenólico que pueden inhibir la propagación del cáncer como: β -naftolflavona, fenobarbital, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), clordano y difenilos policíclicos, aunque estos últimos pueden prestarse a controversia. Apparently a low concentrations favores the induction of enzymes that detoxify carcinogens.

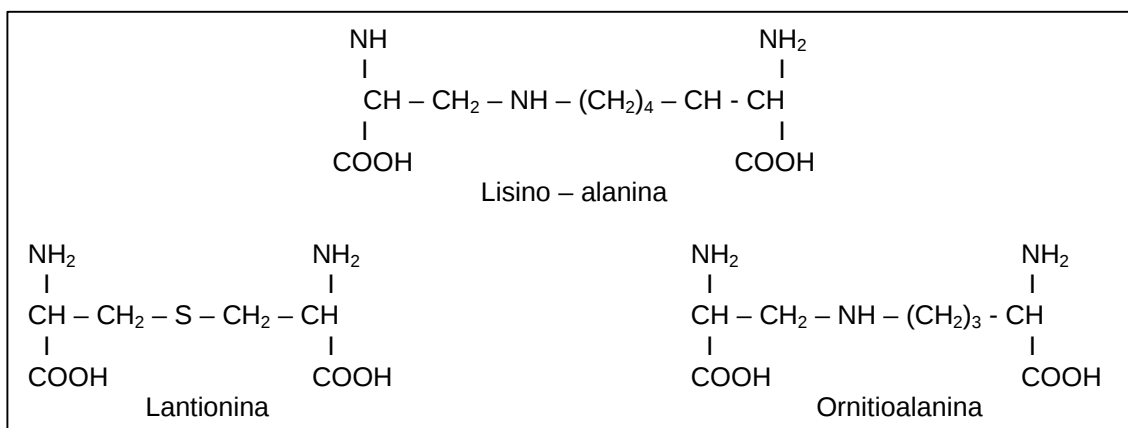
FIGURA 13.3.2
Formación de tumores



14. Racemización de aminoácidos y formación de isopéptidos

Tanto la racemización y la formación de isopéptidos como lisinoalanina (LAL), lantionina y ornitioalanina (Figura 14.1) se llevan a cabo durante varios procesos alcalinos aplicados a los alimentos, como lo sería la nixtamalización del maíz para la elaboración de tortillas, o bien al tratar de mejorar las propiedades funcionales de las proteínas del suero de queso, otros procesos alcalinos se les encuentra en la manufactura de algunos tipos de chocolates. (Friedman y Masters, 1982; Masters y Friedman, 1979; Renner y Jelen, 1980; Satterlee y Chang, 1981).

FIGURA 14.1
Lisino – alanina, lantionina y ornitioalanina



La racemización de L-aminoácidos bajo condiciones alcalinas severas se favorece por la formación de una molécula intermedia plana del tipo carbanión (Masters y Friedman, 1979):

L-Aminoácido → D-Aminoácido

Biodisponible ← No biodisponible

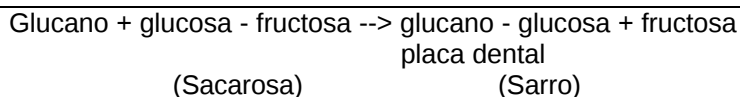
Los residuos racémicos de aminoácidos retrasan la actividad de las proteasas; es decir, actúan como inhibidores de tripsina, quimotripsina y pepsina. Se ha sugerido que algunos D-aminoácidos pueden causar daños histopatológicos en el hígado de ratas (Satterlee y Chang, 1981).

Entre los isopéptidos, la lisinoalanina ha sido la más estudiada, probablemente por la nefrocitomegalia (crecimiento anormal de las células del riñón a nivel del túbulo proximal), además de que también interfiere con la digestibilidad de proteínas (Renner, y Jelen, 1980).

Bender, (1978) reporta valores de 350 microgramos de lisinoalanina por gramo de clara de huevo frita (10 min.), o para algunas muestras comerciales de claras de huevo puede ser hasta de 1,8 µg/g. En aislados de soya se encuentra desde 0 hasta 370 µg/g. En base a estos valores, se piensa que en la formación de lisinoalanina no necesariamente tiene que existir un medio alcalino, sino que puede ser suficiente un tratamiento térmico.

15. Sacarosa y caries dentales

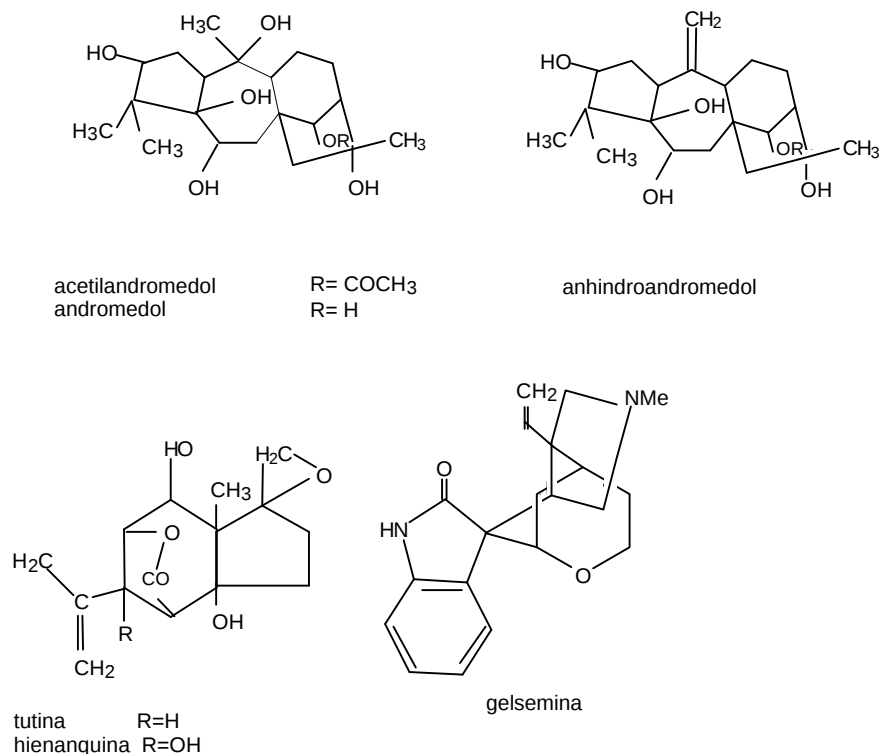
En el proceso de cristalización del jugo de caña, se obtiene la sacarosa, o azúcar de mesa, compuesto ampliamente consumido y que generalmente no se asocia a problemas toxicológicos. Sin embargo, la sacarosa puede jugar un papel importante en la formación de placas dentarias ("sarro") ya que microorganismos de la flora normal de la boca, como el *Streptococcus mutans*, poseen a la enzima dextran sacarasa la cual forma polímeros de glucosa conocidos como dextranos o glucanos (placa dental). Las reacciones que se efectúan son:



Es decir que a partir de la sacarosa se aumenta el peso molecular del polímero, (glucano) el cual sirve como base para que otros microorganismos tengan un soporte donde fermenten la fructosa liberada. Entre los productos de fermentación están ácidos, los que ayudan a la formación de caries facilitando la desmineralización de los dientes.

El problema de la formación de caries era conocido desde la época de Aristóteles ya que observó que al adherirse higos dulces a los dientes se presentaba el fenómeno de pudrición. En la actualidad se puede relacionar la ingesta de sacarosa en niños (de 11 a 12 años) de diferentes países con la presencia de caries dentales (Alfano, 1980; Newbrun, 1982). Por ejemplo, en países con un bajo consumo de azúcar como China (2 Kg por año) casi no se encuentran problemas de caries, mientras que en el estado de Hawaii de los Estados Unidos de América (60 kg por año) la incidencia de caries es bastante elevada, considerando el efecto acumulativo de piezas removidas, con pudrición o tratadas (Figura 15.1). La misma tendencia se observa en otros países como México, en donde un consumo elevado de sacarosa corresponde a un número equivalente de piezas dentales afectadas. (Valderrama, et al 1988)

FIGURA 15.1



16. Nitrosaminas

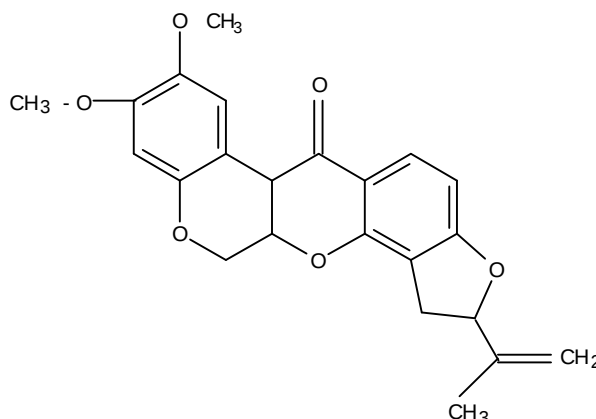
Muchos de estos compuestos son cancerígenos y se originan de la reacción del óxido nítrico (NO) con las aminas secundarias y terciarias durante el curado de los productos cárnicos embutidos. Por esta razón, hace algunos años se sugirió la prohibición de nitritos y nitratos para este fin, sin tener en cuenta que los nitratos se encuentran naturalmente en una alta concentración (hasta 200 mg/100 g de producto comestible) en espinacas, rábanos, betabel, ruibarbo, col, apio, etc.; cabe indicar que esta cantidad se incrementa cuando los suelos se fertilizan con nitratos. El nitrato de estos alimentos se convierte en nitrito por las microfloras bucal e intestinal, y es en esta manera que reacciona con las aminas para formar más de 300 nitrosaminas; aproximadamente, el 90% de estas han mostrado ser cancerígenas. Considerando la dieta promedio de una persona y la cantidad máxima de nitratos permitidos en los alimentos, se puede encontrar que la mayor fuente de nitritos son los productos vegetales ya mencionados. A las nitrosaminas (N-nitrosodimetilamina y N-nitrosodietilamina) se les adjudica un poder carcinogénico muy potente, principalmente en el estómago y en el esófago. Sin embargo, todavía existe mucha controversia sobre el verdadero efecto que tienen en el individuo, puesto que las cantidades que se consumen son muy bajas, y por lo general son identificadas hasta en un nivel de concentración de 10 microgramos por kilogramo de producto. En el Cuadro 16.1 se muestra la relación de las nitrosaminas más comunes en alimentos.

La formación de estos compuestos es uno de los ejemplos clásicos de tóxicos generados durante el proceso de alimentos, como el caso de carnes curadas y fritas, de algunos embutidos y tocino (Havery y Fazio, 1985; Hotchkess y Vecchio, 1985; Pensabene, et al 1974; Rogers, 1974). Las nitrosaminas formadas a partir de aminoácidos y nitrito (Figura 16.1) causan cáncer en los tractos digestivos, urinario y respiratorio, así como en el hígado y en el sistema reproductor (Shirley, 1975; Wolff y Wasserman, 1972). En el caso de infantes de 4 meses de edad, este problema se agudiza debido a que la flora presente es capaz de reducir nitratos a nitritos. Sin embargo, debemos recordar que el empleo de nitratos y nitritos en productos cárnicos, es con la finalidad de prever un riesgo mayor, que es la presencia de *Clostridium botulinum*.

CUADRO 16.1
Nitrosaminas en los alimentos

Compuesto	Alimento
N – nitroso dimetil amina	Leche descremada, malta proteína de soya tocino chicharrón salchichas quesos hamburguesas cerveza whisky
N – nitroso etil metil amina	
N – nitroso dietil amina	
N – nitroso metil propil amina	
N – nitroso dipropil amina	
N – nitroso etil propil amina	
N – nitroso etil butil amina	
N – nitroso propil butil amina	
N – nitroso metil amil amina	
N – nitroso dibutil amina	
N – nitroso piperidina	
N – nitroso pirrolidina	
N – nitroso morfolina	
N – nitroso diamil amina	

FIGURA 16.1



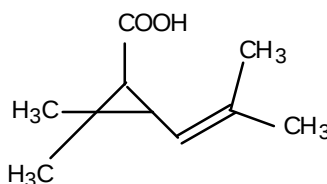
Para evitar una alta concentración de nitrosaminas en alimentos se emplean compuestos reductores como alfa tocoferol y palmitato de ascorbilo, ya que estos compiten con las aminas secundarias por las especies susceptibles a nitrosación.

Recientemente (Havery y Fazio, 1985) han detectado nitrosaminas en cerveza (5 µg/kg) y whisky (2 µg/kg) debido a que estos productos utilizan un secado directo de la malta, de esta manera se forman óxidos de nitrógeno capaces de reaccionar con aminas secundarias. Otros productos que también utilizan un secado directo son: la leche descremada en polvo con un contenido aproximado de 0,6 µg/Kg de nitrosaminas y las proteínas de soya utilizadas como ingredientes en diferentes formulaciones (proteína texturizada, harinas, tofu, sopas, etc.) conteniendo nitrosaminas desde valores no detectables hasta 0,6 µg/Kg. Incluso se han detectado nitrosaminas en los chupones debido al proceso de vulcanización. Por las razones anteriores se ha sugerido que el límite máximo de uso de nitritos sea reducido a 120 mg/kg, acompañado por ascorbato o isoascorbato (550 mg/kg).

17. Formación de aminas biógenas

Las aminas biógenas generalmente son formadas por la decarboxilación enzimática de aminoácidos. Entre los más importantes, está la histamina (Figura 17.1 a), la cual se detecta en vinos, quesos, embutidos, pescados y muchos otros alimentos. La histamina ejerce su acción en el aparato cardiovascular, músculo liso y glándulas endócrinas. La intoxicación por histamina da lugar a caída de la presión arterial, vasodilatación, rubicundez y cefalea, aumento de la temperatura, todo lo anterior ocasiona el cuadro de "Choque Histamínico". La histamina puede causar manifestaciones respiratorias como disnea asmática por broncoespasmos. (Maga, 1978; Taylor, 1985) (Cuadro 17.1).

FIGURA 17.1



CUADRO 17.1
Intoxicación por histamina

TIPO	SÍNTOMA
Gastrointestinal	Náusea, vómito, diarrea, dolores abdominales
Neurológico	Dolor de cabeza, palpitaciones, comezón, cosquilleo, sonrojado
Hemodinámico	Hipotensión
Cutáneo	Comezón, urticaria, edema, inflamacones

Recientemente se ha destacado que los delfines (*Coryphaena hippurus*) pueden ser una de las causas de la intoxicación "escombroide" o por histamina debido a un manejo no sanitario, permitiendo que las bacterias psicotróficas generen histamina. (Baranowski, et al 1990)

La tiramina se encuentra en quesos, vinos y pescados, ocasionalmente en otros alimentos como cerveza y frutas como plátano, aguacate, naranja, ciruela, etc. (Maga, 1978). Tiene un efecto de neurotransmisor y se le ha asociado a problemas de migraña por alimentos (Rivas, et al 1978). La migraña de origen alimentario puede desencadenar náuseas o vómitos. La tiramina se forma por la descarboxilación de la tirosina (Figura 17.1b).

La serotonina es un potente neurotransmisor y vasoconstrictor formado a partir de triptofano (Figura 17.1c), se le ha encontrado en plátanos. Otras aminas que se han identificado en varios alimentos son: dopamina, dimetilamina, etilamina, trimetilamina, propilamina, butilamina, putrescina, cadaverina, etc. Muchas de estas aminas se han asociado a la pudrición de alimentos o bien pueden formar parte del aroma y sabor de los mismos. Bajo condiciones muy especiales y obviamente controlados, muchos de estos compuestos formarían parte del proceso de añejado. (Maga, 1978).

18. Fumigantes y disolventes

El óxido de etileno se emplea en los casos en que la esterilización con vapor o con calor no es conveniente, como sucede con las especias. El óxido de etileno reacciona con cloruros inorgánicos para dar etilen-clorhidrina ($\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), la cual es relativamente tóxica. También se forman al usar aditivos que usan óxido de etileno y grupos etoxi como la colina.

En la obtención de aceite de soya, se utiliza tricloroetileno, el cual por sí sólo no es tóxico; sin embargo, este puede interaccionar con cisteína formando diclorovinil-cisteína. La pasta residual de soya que contiene a este derivado, al ser empleada como alimento para ganado, causó anemia aplásica, razón por la cual se discontinuó su uso como disolvente (Wogan, 1979).

Los etoxilatos como el polisorbato son preparados por la polimerización del óxido de etileno, también se produce algo de dioxano, considerado un potencial carcinógeno.

Como se aprecia, la generación de tóxicos durante el procesamiento de los mismos, hace necesario que se establezcan límites de seguridad para los compuestos que potencialmente representen un riesgo para la salud, o bien, que se tengan condiciones adecuadas de proceso, de tal forma que estos tóxicos estén presentes en la menor concentración posible para que el consumidor cuente con alimentos no solamente apetecibles sino libres de tóxicos.

VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Como se aprecia, la cantidad de tóxicos asociados a los alimentos, de factores antinutricionales o de pérdida de nutrimentos es bastante amplia, lo cual ha hecho que se reconsidere la posición de varios grupos de investigadores, se cuestiona qué productos considerados tradicionalmente como altamente nutritivos, puede contener algún tóxico asociado, incluso en aquellos casos en que se habla de productos naturistas, ya que esto no significa que pudiesen estar libres de rasgos. Sin embargo, esto no debe ser una razón de alarma, ya que la concentración normal de estos compuestos es, en términos prácticos, inocua y, por lo tanto, queda garantizada la salud.

Por otro lado, con base en este trabajo, surgen dudas nuevas y hechos, como la interacción de alimentos y drogas o medicamentos, en donde se presentan fenómenos de sinergismo o antagonismo o bien fomentando o retardando la absorción de un compuesto a nivel de intestino, como sucede en dietas ricas en grasas, fibras o proteínas.

La formación de un complejo entre tetraciclina y calcio de la leche hace que se reconsideren hábitos alimenticios, ya que en este caso tanto el antibiótico como el calcio no son absorbidos por el organismo. En forma similar, la suplementación excesiva de vitamina A al mismo tiempo de un tratamiento con tetraciclina favorece los problemas de hipertensión intercraneal (cefaleas).

Nuestra preocupación por alimentos saludables se puede extender al caso de uso indiscriminado de hormonas y antibióticos, que favorecen el crecimiento en animales y que pudiesen quedar en forma residual en productos cárnicos, afectando de esta manera a diferentes grupos de la población.

Otro caso serían las alergias en personas hipersensibles a diferentes compuestos que para la mayoría de las personas, no resulta en ningún malestar, razón por la cual no se considera plenamente como un factor toxicológico. Sin embargo, es necesario recordar que en estos casos una persona alérgica puede morir envenenada por el consumo de ciertos alimentos, o bien presentar constantemente padecimientos de migraña. Entre los alérgenos asociados a los alimentos están: los sulfitos (Dióxido de azufre, sulfito de sodio, bisulfito de potasio, metabisulfito de sodio y metabisulfito de potasio); glutamato monosódico; Histamina (contenida en productos elaborados a partir de huevo, crustáceos, pescados, mariscos, vinos, quesos, etc.); proteína vegetal hidrolizada y lactosa (considerada mas como una deficiencia enzimática). Entre los alimentos que provocan alergias, se consideran probablemente alguna proteína o algún otro componente: cacahuete, nueces, soya, trigo, pescados, lácteos, crustáceos, huevo, mostaza, etc.

Ante esta situación se podría interpretar equivocadamente que la actividad diaria de alimentarse puede ocasionar un cierto riesgo, pero esto debe de equilibrarse con el gran beneficio que representa nutrirse con la mayor diversidad de alimentos posible, sin que se abuse de un cierto alimento. Para esto se reconsidera la frase de Paracelso (1493-1541):

**"La dosis por sí sola determina el
envenenamiento"**

Los dichos populares mexicanos lo han plasmado muy bien como:

"Poco veneno no mata y lo que no mata, engorda"

Cuestionarios

TÓXICOS NATURALES:

1. Describa la diferencia entre un alimento y un tóxico.
2. Las leguminosas son plantas ampliamente distribuidas en la naturaleza; sin embargo, poseen varios tóxicos, mencione los más importantes y el alimento a que se le asocia.
3. Identifique a los compuestos que provocan flatulencia, indicando si es posible que sean biotransformados.
4. Dentro de los diferentes tipos de frijoles (*Phaseolus sp*), se tienen varios tóxicos como los inhibidores de proteasas. ¿Por qué es conveniente eliminarlos mediante una cocción adecuada?
5. La almendra y yuca pueden causar intoxicaciones endémicas graves, ya que existen enzimas liberadoras de cianuro. Describa la sintomatología asociada a este tóxico.
6. Describa las diferencias entre hemoaglutininas (fitohemoaglutininas) y saponinas. ¿Cuáles son sus efectos?
7. Recientemente se ha propuesto incrementar el cultivo de haba (*Vicia faba*) por su poder alimenticio y sabor agradable. Sin embargo, es sabido que pueden ocasionar favismo. ¿En que consiste este problema? ¿Podría evitarse?
8. El maíz, cacahuate, trigo, etc., pueden presentar uno de los más potentes carcinógenos durante su almacenamiento. Identifique a dicho tóxico, describa cómo se puede prevenir la contaminación. Asimismo, sugiera un método práctico para disminuir la concentración de dicho tóxico una vez que un alimento ha sido contaminado.
9. Al centeno se le asocia con la "Fiebre de San Antonio" la cual da origen a serios efectos. Describa este problema.
10. Entre las intoxicaciones a las que el ganado porcino se enfrenta, está la vulvovaginitis, la cual representa serias pérdidas para el porcicultor. Describa las causas y síntomas de este problema.
11. Recientemente se ha detectado una serie de polémicas a nivel internacional sobre política de guerra, ya que hay cierta evidencia de que en el sureste asiático se han empleado compuestos que ocasionan irritaciones en boca, esófago y estómago, provocando vómitos, diarreas y dolor abdominal, originando una disminución de leucocitos y linfocitos, complicándose con hemorragias en pecho, brazos y cara, con áreas necrosadas en la garganta. ¿Qué tipo de toxina puede ser la responsable? ¿En que alimentos se encuentra?
12. ¿Recomendaría el uso de ácido fítico como medio acidulante para la elaboración de un producto a base de leche? ¿Habría algún riesgo asociado?
13. ¿Porqué se consideran bebidas estimulantes al café, té y chocolate?
14. ¿Un cacao con alto contenido de cafeína podría presentar problemas de aflatoxina? ¿Porqué?

15. Si la DL_{50} para la falotoxina es de 0,3 mg/kg ¿sería posible que una persona de 70 kg muriese al ingerir 200 g de hongos silvestres (*Amanita phalloides*)? El tóxico se encuentra a una concentración de 21 mg de toxina por 100 g de hongo.
16. Dentro de los compuestos más peligrosos se encuentra una proteína extremadamente tóxica, ya que es suficiente ingerir sólo 10 microgramos para causar la muerte de una persona. Esta toxina está asociada a productos enlatados. Describa los síntomas que causa. ¿Qué métodos preventivos consideraría para evitar este tipo de intoxicación?
17. Generalmente se piensa que los aminoácidos forman parte de compuestos nutritivos, sin embargo hay varios que son tóxicos. Mencione a cinco de ellos, relaciónelos con un alimento en el cual puedan estar complicados.
18. Recientemente se ha utilizado al algodón como una fuente de aceites comestibles para humanos, sin embargo este contiene un compuesto tóxico. Identifíquelo y describa los síntomas de intoxicación. ¿Podría tener alguna aplicación este compuesto?
19. En qué consiste la "fuerza y picor" de los chiles (ají). ¿Tiene alguna repercusión en la salud?
20. ¿Qué tipos de glicoalcaloides se pueden encontrar en las papas?
21. ¿Cuáles son las repercusiones de los glucosinolatos presentes en mostaza, nabo, coles de bruselas, rutabagas, etc.?
22. De las diferencias y similitudes entre saxitoxina y tetradoxina, ¿cómo se previene la intoxicación?
23. Defina y caracterice a una antivitaminas.
24. Defina micotoxina y micotoxicosis.
25. ¿Cuáles especies de hongos son los principales formadores de micotoxinas?
26. Haga un cuadro comparativo de micotoxinas.
27. ¿Qué relación hay entre el ácido lisérgico y ergotamina?
28. Señale algunos alimentos que contengan compuestos usados para fines mágico-religiosos.
29. ¿Cuáles son las principales aflatoxinas? ¿Porqué son peligrosas?
30. Si una vaca lechera consume aproximadamente 10 kg alimento (10% de humedad) al día, ¿qué cantidad de aflatoxina M_1 podría encontrarse en leche si fue detectado 1 mg/kg de aflatoxina B_1 en un alimento balanceado?
31. ¿Que requisito indispensable se requiere para que haya toxicidad?
32. ¿Como afecta el pH al transporte de tóxicos?
33. ¿Que compuestos tóxicos pueden estar presentes en la miel de abeja?
34. ¿Que tóxicos pueden encontrarse en el ajonjolí?

ADITIVOS:

1. ¿Qué diferencias existen entre aditivo y contaminante?
2. ¿Cuáles serían los beneficios y riesgos en el uso de aditivos?
3. Defina y explique Ingesta Diaria Aceptable (IDA), relacione este concepto con la frase célebre de Paracelso "La dosis por sí sola determina el envenenamiento".
4. Dentro de los nuevos edulcorantes aprobados para su uso en alimentos se encuentra el aspartamo. ¿Qué problema puede asociársele a este compuesto?
5. ¿Qué es un conservador? ¿Cuáles son los más comunes?
6. ¿Cómo se eliminan los benzoatos y los propionatos?
7. Sugiera un conservador para prolongar la vida de anaquel de las tortillas.
8. ¿Usaría el rojo No. 2 (amaranto) para la elaboración de una bebida sabor fresa? ¿En caso negativo, cuál colorante sugeriría?
9. ¿Cómo podría sugerir un factor de seguridad para el uso de aditivos?
10. Entre los potenciadores más comunes se tienen el glutamato, inosinatos y guanilatos. Indique como los dos últimos pueden causar la gota como enfermedad.
11. ¿Qué compuesto puede ser utilizado como parte de una adulteración o fraude en el sabor vainilla? ¿Cómo se puede detectar?
13. ¿Por qué razón se discontinuó el uso de los ciclamatos?
14. ¿Es realmente seguro el uso de sacarina?
15. ¿Por qué son peligrosos los nitratos y nitritos?
16. Entre las diferentes causas de hipertensión se encuentra una ingesta elevada de sodio. ¿Cómo se ve afectado el organismo por este ion? ¿Cuál es el papel normal de sodio en el organismo?
17. Se ha criticado a los edulcorantes artificiales por el riesgo que presentan a la salud, sin embargo el azúcar (sacarosa) contribuye considerablemente a la formación de caries dentales, ¿cómo es que se lleva a cabo este proceso? (consultar Alfano 1980. Nutrition Sweeteners and dental caries) ¿representa algún riesgo en este aspecto?
18. ¿Qué son los "bloqueadores de almidón"? ¿Qué problema se presenta con su uso? ¿Qué pruebas toxicológicas deben realizarse para demostrar su seguridad o rechazo?
19. Entre las razones por las cuales no se utiliza el ácido oxálico en alimentos, es por la formación de cálculos renales. Según Loomis (1974), la molécula no ionizada es la capaz de atravesar membranas. Con base en la ecuación de Henderson-Hasselbach, estime la cantidad que sería excretada por orina básica si se ingiriese 1,26 g de ácido oxálico (PM=126) bajo condiciones de pH del estómago igual a 1,0, pH de la sangre 7,4 y pH 7,8 de orina básica. Considere un pK para el ácido de 4,4 (la cantidad excretada es de $3,9 \times 10^{-9}$ M, ó $0,5 \times 10^{-7}$ g).

20. Si el pK del ácido benzoico es de 4,0 y se consumen 250 ml de un jugo de naranja con 0,1 % de benzoato como conservador (PM 121) ¿Cuánto se elimina por orina básica? el pH del estómago es de 1, el pH de la sangre es de 7,4 y el pH de la orina es de 7,8 (la cantidad excretada es de $1,57 \times 10^{-8}g$ ó $1,37 \times 10^{-10}M$).
21. ¿Qué otros factores pueden influir en la biotransformación del ácido benzoico?
22. ¿Por qué se debe usar un colorante? ¿Se justifica su uso?
23. ¿Por qué se debe usar un edulcorante? ¿Se justifica su uso?
24. ¿Cuales son los riesgos al consumir aspartamo?
25. ¿Que diferencia importante se presenta al usar sustitutos de grasa como Olestra?
26. ¿Que tipos de riesgos se asocian a los colorantes amarillos sintéticos?

PLAGUICIDAS

1. ¿Qué es un contaminante de alimentos?
2. ¿Qué finalidad tiene el uso de plaguicidas? ¿Cuáles plaguicidas conoce?
3. Compare y diga las diferencias entre compuestos epigénicos y compuestos genotóxicos.
4. Mencione tres efectos negativos del uso de plaguicidas tanto para el hombre como para insectos benéficos.
5. ¿Cuáles son los principales insecticidas?
6. ¿Cuál enzima es la afectada principalmente en un insecto? ¿Qué efectos ocasiona en un insecto?
7. ¿Cuáles son los principales insecticidas organoclorados?
8. ¿Qué significa DDT? Haga un balance entre los beneficios y desventajas del empleo del DDT
9. ¿Cuáles son las propiedades que hacen que el DDT sea un contaminante ambiental?
10. Dé un ejemplo de bioacumulación relacionada a plaguicidas.
11. ¿Por qué algunos insectos (por ejemplo moscas y mosquitos) han desarrollado resistencia al DDT? Describa alguno de los productos de biotransformación en insectos.
12. ¿Cómo se acumula el DDT en el hombre?
13. ¿Cuál es la importancia de las oxidasas de función mixta? ¿Qué sucede con el metoxicloro?
14. ¿Cuáles son los principales insecticidas organofosforados? ¿Actúan diferente que los organoclorados? ¿Son persistentes en el medio ambiente?
15. ¿En qué cosechas se han utilizado los organofosforados?

16. ¿Cuáles son los principales carbamatos usados como insecticidas?
17. ¿Cómo se relaciona la fisostigmina con los carbamatos?
18. ¿Cuáles son los ciclodienos más importantes?
19. ¿Cuál es el principio activo de las hojas de tabaco que funciona como un insecticida?
¿Cómo se biotransforma en mamíferos?
20. ¿Qué es la rotenona?
21. ¿Qué insecticida puede extraerse de las hojas de crisantemo?
22. ¿Qué se entiende por control biológico?
23. ¿Qué se entiende por control integrado?
24. Según los límites propuestos por la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO Meeting 1972), un lote de leche contaminada por 1 mg/kg de DDT, ¿podría ser usada para consumo humano? (consultar Cuadros de texto).
25. ¿Qué repercusión han tenido los plaguicidas en la producción de alimentos?
26. ¿Cuales son las plagas principales en alimentos?
27. ¿Que medidas preventivas deben considerarse para el control de plagas?
28. ¿Cuales compuestos usaría en áreas de alimentos?
29. ¿Como puede monitorear la presencia de cucarachas?
30. ¿Que medidas debe implementar para el control de roedores?
31. ¿Como puede eliminar a las aves que hayan invadido una área de alimentos?
32. Identifique al compuesto que no tiene efecto en el control de roedores.

METALES PESADOS

1. ¿Qué es un agente tóxico sistémico? Dé ejemplos.
2. ¿Por qué se usa la leche o cereales como alimentos de referencia para evaluar una posible contaminación con elementos radiactivos?
3. Describa la intoxicación producida por plomo denominada plumbismo o saturnismo.
4. ¿Qué enzimas en sangre humana pueden servir como índice biológico de exposición al plomo?
5. ¿Cuáles son las principales fuentes de contaminación por plomo en alimentos?
6. Describa brevemente los aspectos históricos relacionados a la intoxicación por plomo desde la caída de la cultura grecorromana hasta nuestros días.
7. ¿Cómo se elimina el plomo en el organismo humano?

8. ¿Qué es el hábito de "PICA"?
9. Entre la vía oral y respiratoria, cuál tiene una repercusión inmediata en la intoxicación por plomo.
10. ¿Para qué enfermedades era utilizado el calomel en la antigüedad?
11. ¿Qué aplicación puede tener el mercurio en la agricultura?
12. ¿Por qué es peligroso el metilmercurio? Dé dos ejemplos que se relacionen con la intoxicación por este metal.
13. ¿Cuáles son los órganos del hombre afectados principalmente por plomo y cuáles por mercurio?
14. ¿Cuáles son los síntomas de intoxicación por alquilmercurio y cuáles son los síntomas por el mercurio metálico?
15. ¿Cómo es que algunos granos se pueden contaminar con cadmio o arsénico?
16. ¿Qué efectos causa una intoxicación por cadmio?
17. ¿Cómo se absorbe el arsénico? ¿Cuáles son sus efectos?
18. ¿En que tipo de plantas puede acumularse el selenio? ¿En esta planta, cómo se acumula? ¿Qué animales están expuestos a una intoxicación por selenio?

AGENTES TÓXICOS GENERADOS DURANTE EL PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS.

1. Dé las diferencias entre aditivos y tóxicos generados por proceso.
2. ¿Cuál es la reacción de Maillard? ¿Cómo puede repercutir en los alimentos?
3. ¿En qué alimentos se puede formar lisinoalanina, tiene un efecto adverso?
4. ¿Bajo qué condiciones se forman D-aminoácido?
5. ¿Bajo qué condiciones se forman isopéptidos?
6. Analice el consumo de azúcar en su casa y discútalo en relación con el texto. Trate de incluir todo tipo de alimento que contenga azúcar.
7. ¿La miel puede promover la formación de placa dental?
8. Además de las carnes curadas, ¿en qué otros alimentos se pueden detectar a las nitrosaminas?
9. Discuta si el origen de las nitrosaminas se debe exclusivamente a la interacción de nitratos y aminas.
10. ¿Qué tipos de compuestos se recomiendan usar para controlar la presencia de nitrosaminas?

11. Menciona cuáles serían los posibles riesgos de usar grasas sobrecalentadas. ¿En qué alimentos se pueden encontrar?. Analice el consumo de estas grasas.
12. ¿Qué fuente conoce de aminas biógenas? ¿Cómo se forman?
13. ¿Qué origen tiene la nitrosopirrolidina?
14. ¿Cuál es la secuencia de formación de un tumor?
15. ¿Qué se requiere para que se formen clorhidrinas?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achiron, M. y Smart, C. (1985). Worries in a wine glass. Newsweek, Sep. 9, 106(11):15.
- Adiga, P., Rao, S. and Sarna, P. (1963). Some structural features and neutotoxic action of a compound 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.
- Alfano, M.C. (1980). Nutrition, sweeteners and dental caries. Food Technol. 34(1):70.
- Ali Niazzee, MT. y Stafford, E.M. (1972). Control of the grape mealybug on "Thompson seedless grapes" in California J. Econ. Entomol. 65(6):1744.
- Alpuche, L. (1991). Plaguicidas organoclorados y medio ambiente. Ciencia y Desarrollo. Conacyt 16(96)45.
- American Institute of Baking (AIB). (1979). Warehouse Sanitation Manual. 1213 Bakers Way Manhattan, Kansas 66502.
- American Spice Trade Association (ASTA) (1972). The paprika manual 580. Sylvan ave. Englewoods, Cliffs. N. J. 07632. USA.
- Anders, M.W. (1985) Biochemical Pharmacology and Toxicology. Academic Press, N.Y.
- Andia, A.M.G. y Stret J. (1975). Dietary induction of hepatic microsomal enzymes by thermally oxidize fats. J. Agric. Food Chem. 23(2):173.
- Ames, B.N. (1983). Dietary carcinogens and anticarcinogens. Science 221(4617):1256.
- Andres, C. (1983). Ambient temperature shelflife of tortillas increased 7-10 fold. Food Processing 44(13):44.
- Anónimo. (1979). El toxafeno insecticida cancerígeno. Naturaleza 5:265.
- Anónimo. (1981). La contaminación del mercurio y la enfermedad de Minamata. Información Científica y Tecnológica. CONACYT, 3(39):34.
- Anónimo (1990), FDA: U.S. Safe from pesticide, Food Business. October 22,3(20)27.
- Antunes, P.L. y Sgarbieri, V.C. (1980). Effect of heat treatment on the toxicity and nutritive value of dry bean (*Phaseolus vulgaris*) proteins. J. Agric. Food Chem. 28(5):935.
- AOAC, Association of Official Agricultural Chemists (1965). Paralytic Shellfish poison biological method. Official Method of Analysis of the AOAC. 10 Ed. Washington, D.C. p. 282.
- ASTA. American Spice Trade Association. (1972). The Paprika Manual. 580 Sylvan Ave. Englewood, Cliffs, N.J. 07632. USA.

- Atkinson, T.; Koehler, P. y Patterson, R. (1991). Geography of cockroaches in the U. S. Pest Control 59(8) 36.
- Atkins, E.L. (1975). Daño causado a las abejas melíferas por plaguicidas y otros venenos. Dadant e hijos (Ed.). La colmena y la abeja melífera. Hemisferio Sur, Uruguay.
- Badui, S.S y Valle-Vega, P, (1990). Compuestos cancerígenos en alimentos. Aceptado Rev. Soc. Quím. de México.
- Bagley, E.B. (1979). Decontamination of corn containing aflatoxin by treatment with ammonia. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):808.
- Bainter, K. (1981). Trypsin inhibitor and chymotrypsin inhibitor studies with soybean extracts. J. Agric. Food Chem. 29(1):201.
- Ballantyne, B., Mares, T. and Turner, P. (1993) General & applied toxicology Vol. 1, Stockton Press, N.Y. (1993).
- Barabolak, R. (1977). Improved procedure for quantitative determination of aflatoxins in corn and wet milled corn products. J. Ass. of Anal. Chem. 60(2):308.
- Baranowski, J.D.; Frank, H.A.; Brust, P.A.; Chongsiriwatana, M. Premaratne, R. (1990). Decomposition and histamine control in Mahimehi (*Coryphae hippurus*). J. Food Protection 53(3), 217.
- Barker, R.J. y Waller, G.D. (1978). Sublethal effects of parathion methyl parathion or formulated methoprene fed to colonies of honey bees. Environm. Entomol. 7:569.
- Barre, A., Van Damme, E., Peumans, W. and Rougé, P. (1996). Structure and molecular modelling of monocot mannose-binding lectins: functional implications. In: COST 98- Effects of antinutrients on the nutritional value of legume diets. Pusztai, A. (Ed.), ECSC-EC-EAEC, pp. 98-108, Luxembourg.
- Barrow, M., Simpson, C. and Miller, E. (1975). Lathyrism; a review. Quart. Rev. Biol. 49 (2), 101-128.
- Basu, N. and Rastogi, R. (1967). Triterpenoid saponins and sapogenins. Phytochemistry 6, 1249-1270 .
- Baur, F. J., (1989). Insect management for food storage and processing. The proctor and gamble Co. Cincinnati, Ohio. American Association of Cereal Chemists St. Paul. Minnesota.
- Baur, F. J. y Jackson, W. B. (1982). Bird Control in Food Plants. The American Association of Cereal Chemists. 3040. Pilot Knob Rd. St. Paul, Min. USA.
- Bayer, (1990). ABC Productos Veterinarios. Manual Práctico del Hacendado, 9a. edición, Mexico, D.F.
- Bell, E.A. (1962). Association of ninhydrin-reacting compounds in the seeds of 49 species of *Lathyrus*. Biochem. J. 83, 225-229.
- Bell, E. A. (1976). Uncommon amino acids in plants. Febs letters 64, 29-35.
- Bell, E. A. (1980). The non protein amino acids of higher plants. Endeavour 4, 102-107.
- Beeson, B.B. (1930) Orfila-pioneer toxicologist. Ann. Med. Hist. 2, 68-70

- Bell, W.J. y Adiyodi K.G. (1981). The American Cockroach. Chapman and Hal. New York. p 525.
- Bender, A.E. (1978). Food Processing and Nutrition. Academic Press, New York. p. 70-73.
- Bennett, G.A. y Shotwell, O.L. (1979). Zearalenone in cereal grains. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):812.
- Berg, M.H. (1969). Lead absorption from soil into legumes. J. Minn. Acad. Sci. 36(2-3):96. CA 1971:124238f.
- Bermejo, J. Y León, J. (1992) Cultivos marginados (otra perspectiva de 1492)FAO: Producción y protección vegetal # 26, Roma.
- Berres, G.; Fowles, W.A. (1976). Lead content of roadside fruit. Food Chem. 1(1):5.
- Betina B. (1984). Mycotoxins. Development in. Food. Sci. 8. Elsevier. N.Y.
- Beucht, L.R. y Goulden, D. (1989). Antimicrobials occurring naturally in foods. Food Technol 4 3(1) 134.
- Birk, Y. and Peri, I. (1980). Saponins. In: Toxic constituents of foodstuffs. Liener, I. (Ed.) Academic Press, Inc. 2th edition, pp. 161-182, N.Y.
- Bishop, F.C. (1994). House fly control. U.S.D.A. Leaflet No. 182, Washington, D.C., p 9.
- Blanco-Labra A. y Iturbe-Chiñas F. (1981). Purification and characterization of an amylase inhibitor from maize (*Zea mays*). J. Food Biochem. 5:1.
- Blankers, I. (1995). Properties and applications of lactitol. Food Technol. 49(1) 66
- Blaxter, D.L. y Allcroft. (1950). Lead as a nutritional hazard to farm animals. J. Comp. Path. Therap. 60:140.
- Bond, E.J. (1984). Manual of Fumigation for Insect Control. FAO paper 54. FAO, Rome. p 432
- Bond D. and Smith, D. (1993). Possibilities for the reduction of antinutritional factors in grain legume by breeding. In: Recent advances in research in antinutritional factors in legume seeds. Van der Poel, A.; Huisman, J. and Saini, H. (Eds.) Wageningen Pers. EAAP publication # 70, pp. 285-296, Wageningen.
- Borror, D.J. (1970). A Field Guide to the Insects of America and North of Mexico. Houghton Mifflin Co. Boston. USA.
- Borror D.J., DeLong D.M. y Triplehorn C.A. (1976). An Introduction To The Study of Insects. Holt, Rinehart and Winston, N. Y.
- Borzelleca, J., Depukat, K. y Hallagan, J. (1990). Lifetime Toxicity Carcinogenicity Studies of FD&C Blue No. 1 in Rats and Mice. Food Chem. Toxicol. 28(4), 221-224.
- Bostid, F.R. (1989). Lost Crops of the Incas. National Academy Press, pp. 162-189, Washington, D.C.
- Boyd, M.R. y Wilson, B.S. (1971). Preparative and analytical gas chromatography of Ipomeamarona. A toxic metabolite of sweet potatoe (*Ipomea batatas*). J. Agric Food Chem. 19(3):547.

- Boyle, D.L.; Sofas, J.N. y Schmidt, G.R. (1990). Growth of *Listeria monocytogenes* inoculated in waste fluids collected from slaughter house. J. Food Protection 53(2)-104
- Bradshaw, J.G.; Peeler, J.T. y Twedt, R.M. (1979). Thermal inactivation of *Clostridium botulinum* toxin types A and B in buffer and beef and mushroom patties. J. Food Sci. 44(6):1653.
- Brantom, P., Stevenson, B. y Ingram, A. (1987). A Three-Generation Reproduction Study of Ponceau 4R in the Rat. Food Chem. Toxicol. 25(2), 963.
- Brantom, I., Stevenson, P. y Wright, M. (1988). Long-Term Toxicity Study of Ponceau 4R in Rats Using Animals Exposed in Utero. Food Chem. Toxicol. 25(12), 955-962.
- Bravo, A.H. (1969). La contaminación atmosférica y su relación con el flujo de vehículos en la Ciudad de México. Instituto de Ingeniería, UNAM. México 20, D.F.
- Borror D.J., DeLong D.M. y Triplehorn C.A. (1976). An Introduction To The Study of Insects. Holt, Rinehart and Winston, N. Y.
- Broad, W.J. (1981). Sir Isaac Newton: Mad as a hatter. Science 213(4514): 1341.
- Brooks, J.E. y Lavoie, G.K. (1990). Rodent Control will Reduce Post-harvest Food Losses. Agribusiness Worldwide, November-December 12 (7) 13.
- Bryan, G.T. y Erturk, E. (1970). Production of mouse urinary bladder carcinomas by sodium cyclamate. Science 167:996.
- Burchell, B. and Coughtrie, M. (1989) UDP-glucuronosyl transferases. Pharmacol. Ther. 43, 261-289
- Burdack, G.A.; Wagner, B.; Smith, R.; Munro, I.C.; Newberne, P.M. (1990). Grass substances. Food Technol 44(2):78.
- Burquest. B.A. (1955). Economic Losses from Milling Infested Wheat. Amer.Mill. and Proc.April: p.29-30, 58-61.
- Bylinsky, G. (1982). The battle for america's sweet tooth. Fortune. July 26, p. 28.
- Caldwell, J. and Paulson, G.(1964) Foreign compound metabolism. Taylor & Francis, Philadelphia (1964).
- Calorie Control Council. (1981). Aspartame Approved. Calorie Control Commentary. Sept. p. 1.
- Carnaghan, R.B.A. y Crawford, M. (1964). Relationship between ingestion of aflatoxin and primary liver cancer. Brit. Vet. J. 120. 201.
- Castro-Roa, R.; Valle Vega, P. Cortinas de Nava, C.; Espinoza de Aguirre, J. (1989). Estudio sobre la actividad mutagénica en chicharrón, la grasa utilizada para su fritura. Technol aliment (Méx) 24(1):14-18.
- Centro de Ecología Humana y Salud. (1986). Clasificación de Plaguicidas Conforme a su Peligrosidad, recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud; Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Metepec, Edo. de Mexico, Mexico.

Cernadas, R.R. y Pryluka, M. (1985). Un método de obtención de esteviósido a partir de hojas de *Stevia rebaudiana*. Bert. Rev. Agroquím. Technol. Aliment. 25(2):268.

CFR, (1995). Code of Federal Regulations. Office of the Federal Register. National Archives and Records Administration.

Cheeke, P.R. (1971). Nutritional and physiological implications of saponins: a review. Can. J. Anim. 51, 621-632.

Chiba, M. (1981). A rapid colorimetric method for analysis of carbaryl spray deposits on fruit trees foliage. J. Agric. Food Chem. 29(1):118.

Chichester, C.O. y Lee, T.C. (1981). Effects on food processing in the formation and destruction of toxic constituents of food. Cap. 5. IFT. Basic Symposium Impaired Toxicology on Food Processing. Ayres, J.C. y Kirscham Eds. AVI Westport, CT. p. 35-36.

Chin, B.H. y Sangler, N. (1980). Automated method for determining in vitro cholinesterase inhibition by experimental insecticide candidates. J. Agric. Food Chem. 28(6):1342.

Chin, B.H.; Tallant, M.J.; Duane, W.C. y Sullivan, L.J. (1980). Metabolism of carbamate insecticide thiofanox in rats J. Agric. Food Chem. 28(6):1085.

Chin, B.H.; Tallant, M.J.; Duane, W.C.; Sullivan, L.J. (1980). Anticholinesterase effects of carbamate insecticide thiofanox and its metabolites in rats. J. Agric. Food Chem. 28(6):1327.

Chisolm, J.S. (1971). Lead poisoning. Scientific American 224(2):15.

Christensen, C.M. y Kaufmann, C. (1969). Grain storage. The role of fungi in quality loss. University of Minnesota Pres. p. 70.

Christiansen, L.N. (1980). Factors influencing botulinal inhibition by nitrite. Food Technol. 34(5):234.

Ciegler, A.; Kadis, S. y Ajil, S. (1971). Microbial toxins. Vol. VI. Acad. Press, New York.

Ciegler, A.; Vesonder, R.F. y Jackson, C.K. (1977). Production and biological activity of patulin and citrinin from *Penicillium expansum*. Applied Environm. Microbiol. 33(4):1004.

Claus, E.P.; Tyler, V.E. y Brady, L.R. (1973). Pharmacognosy. Lea and Febiger. London.

Clayton, G. and Clayton F. (1991) Patty's industrial hygiene and toxicology. 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., N.Y. .

Cliver, D.O. (1997). Hepatitis A from strawberries: Who's to blame?. Food Technol. 51(6):132.

Clode, S., Hooson, J., Grant, D. y Butler, W. (1987). Longe-Term Toxicity Study of Amaranth in Rats Using Animals Exposed in Utero. Food Chem. Toxicol. 25(12), 937-946.

Clossais-Besnard, N. and Larher, F. (1991). Physiological role of glucosinolates in *Brassica napus*. Concentration and distribution pattern of glucosinolates among plant organs during a complete life cycle. J. Sci. Food Agric. 56, 25-38

Cock, J.H. (1982). Cassava: a basic energy source in the tropics. Science 218(4579):755.

Cohn, C. (1993). Quality Rodent Control Service. Pest Control 12(8):28.

Collins, J.L. y Beaty, D.F. (1980). Heat inactivation of trypsin inhibitor in fresh green soybeans physiological responses of rats fed the beans. J. Food Sci. 45(3):542.

Colorcon. (1990). Boletín informativo, Know Colorcons True Lake Colors, Colorcon. 32(5), 5-33

Colwell, R.R. (1983). Biotechnology un the Marine Science. Science 222(4619):19.

Comisión del Codex Alimentarius (1978). Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias CAC/PR 1-1978. Guía de límites máximos del codex para residuos de plaguicidas. FAO. Roma.

Committee on Food Protection (1966). Toxicants naturally occurring in foods. National Academy of Science. Washington, D.C.

Committe on Food Protection. (1976) Toxicants occurrintg naturally in foods. National Academy of Sciences, Washington, D.C

Conn, E.E. (1969). Cyanogenetic glycoside. J. Agric. Food Chem. 17(3):515.

Coon, J.M. (1974) Natural food toxicant (a perspectiva). Nutr. Rev. 32, 321-332

Corneliussen, P.E. (1972). Pesticide residues in total diet samples. Pestic. Monit. J. 5(4):313.

Correa, P. (1981). Neutral fats and cancer. Cancer Res. 41:3695.

Coronado Padilla, R. (1972). Introducción a la Entomología, Morfología y Taxonomía de Insectos. Editorial Limusa.

Cosgrove, D.J. (1980). The determination of myo-inositol hexaphosphate (phytate). J. Sci. Food Agric. 31:1253.

Crampton, R.F. (1977). Health and food chemicals. J. Royal Society of Health. October.

Craven, S.E. (1980). Growth and sporulation of *perfringens* in foods. Food Technol. 34(4):80.

Criterios de Salud Ambiental 6 (1980). Principios y métodos para evaluar la toxicidad de las sustancias químicas. Parte I. Publicación Científica No. 102. OPS/OMS. Washington, D.C.

Croft, A.G. (1979). The determination of total glucosinolates in rapessed meal by titration of enzyme, liberated acid and the identification of individual glucosinolates. J. Sci. Food Agric. 30:417.

Curl, C., Price, K and Fenwick, G. (1985). The quantitative estimation of saponin in pea (*Pisum sativum* L.) and soya (*Glycine max*). Food Chem. 18, 241-250.

Dailey, R.E.; Raese, R.E. y Brower, E.A. (1980). Metabolism of (14)-zearalenone in Laying Hens. J. Agric. Food Chem. 28(2):286.

Damaty, S.M. y Hudson, B.J.F. (1979). The interaction between gossypol and cottonseed protein. J. Sci. Food Agric. 30:1050.

Davidson, P.M. Brekke, C.J. y Branen, A.L. (1981). Antimicrobial activity of butylated hidroxyanisole, tertiary butylhydroquinone and potassium sorbate in combination. J, Food Sci. 46(1):314.

Daun, J. and McGregor, A. (1991). Glucosinolates in seeds and residues. In: Analysis of oilseeds, fats and fatty foods. Rossell, J. and Pritchard, J. (Eds.), Elsevier Applied Science, pp. 185-225, N.Y.

Daxenbichler, M.; Van Etter, C.H. y William, P.H. (1980). Glucosinolate products in commercial sauerkraut. J. Agric. Food Chem. 28(4):809.

De Longh, H.; Beerthuis, R.K.; Vies, R.O.; Barret, C.B. y Ord, W.O. (1962). Investigation of the factor in groundnut meal responsible for turkey-x disease. Biochem. Biophys. Acta 65:548.

De la Rosa, H.V. y Camargo Fonseca Morales E. (1981). Determinación de residuo de aflatoxina M₁ en leche, por fluordensitometría. Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo 17(2):270-284.

Deichmann, W. and Gerarde, H. (1969) Toxicology of drugs and chemicals. Academic Press, N.Y.

Delezions, J.I.; Hsieh, D.P.H. Wogan, G.N. (1973). Excretion and metabolism of orally administered aflatoxins B₁ by Rhesus monkeys. Fd. Cosmet. Toxicol. 2:605.

Derache, P y Derache, R. (1990). Toxicidad de los Hongos. En: Toxicología y Seguridad de los Alimentos. Derache, R. (Coordinador). Ediciones Omega, S.A., pág. 165-191, Madrid

Diario Oficial de la Federación, (1988). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Diario Oficial, Título Noveno, artículo 693. Lunes 18 de Enero de 1988, 78-79.

Diario Oficial de la Federación. (1988). Catálogo de Plaguicidas. Tomo CDXIV, No. 10, Mexico, D.F., lunes 14 de marzo.

Dirección General de Normas México, (1970). Norma Oficial de Calidad para néctar de durazno. DGN-F-72.

Dirección General de Normas México, (1970). Norma Oficial de Calidad para néctar de guayaba DGN-F-78.

Donatucci, D., Liener, I. and Groos, C. (1987). Binding of navy bean (*Phaseolus vulgaris*) lectins to intestinal cells of the rat and its effect of the absorption glucose. J. Nutr. 117, 2154-2160

Doyle, M.P. y Marth, F.H. (1978). Aflatoxin in degraded by mycelia from toxigenic and non toxigenic strains of *Aspergillus* grown on different substrates. Mycopathol. 63(3):145.

Duggan, R.E.; Barry, H.C. y Johnson, C.Y. (1966). Pesticide residues in total diet samples. Science 151:101.

Dutson, T.R. y Orcutt, M.W. (1984). Chemical changes in proteins produced thermal processing. J. Chem. Educ. 61(4):303.

Duxbury, D. (1990). Replacement Color for Banned FD&C Red 3 Lake. Food Processing 5(2) 89-90

Dziezak, I.D. 1990. Acidulants: ingredients that do more than meet the acid test. Food Technol 44(1)76-83.

Eakin, R.E.; Snell, E.E.; William, R.J. (1940). A constituent of raw egg white capable of inactivating biotin *in vitro* J. Biol. Chem. 136:801.

Eakin, R.E.; Snell, E.E.; William, R.J. (1941). The concentration and assay of avidin, the injury-producing protein in raw egg white. J. Biol. Chem. 140:535.

Ecología Humana y Salud (1983). Ecología Humana y Plaguicidas. Ecología Humana y Salud. Órgano Informativo del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ECO. 2(3):1.

Edwards, E.P. 1972. A Field Guide to the Birds of Mexico. Ernest P. Edwards, Sweet Briar, Virginia 24595, EUA.

Eklund, M.W. (1982). Significance of *Clostridium botulinum* in fishery products preserved short of sterilization. Food Technol. 36(12):107.

Elfving Don C.; Bache, C.A.; Lisk, D.L. Lisk, D.J. (1979). Lead content of vegetable millet and apple trees grown on soils amended with colored newsprint. J. Agric. Food Chem. 27(1):138.

Elkins, E.R.; Farrow, R.O. y Kim, E.S. (1972). The effect of heat processing and storage on pesticide residues in spinach and apricot, J. Agric Food Chem. 20(2):286.

Emmerson, J.L. (1981). Impact of Toxicology on the Availability of Pesticides for use in the Production of Food. Ayres J.C y Kirchman, J.C. (Eds.). Impact of Toxicology of Food Processing. AVI Westport, Conn. Cap. 12, p. 194-205.

Emerson, J.L. (1981). FDA's cyclic review, a viewpoint from industry. Food Technol. 34(12):77.

Ennsley, B.C.; Ratzkin, B.J.; Osslund, T.D.; Simon, M.J.; Wackett, L.P. y Gibson, D.T. (1983). Expression of naphthalene oxidation genes in *Escherichia coli* results in the biosynthesis of indigo. Science 222(4620):167.

Environmental Health Criteria II (1979). World Health Organization. Mycotoxins. Ginebra, Suiza.

EPA. Environmental Protection Agency, USA. (1979). Suspended, Cancelled Pesticides. Office of Public Awareness (A-107). Washington, D. C. 20460.

Eppley, R.M. (1979). Trichothecenes and their analysis. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):824.

Etzler, M. (1986). Distribution and function of plant lectins. In: The lectins: properties, functions, and applications in biology and medicine. Liener, I., Sharon, N. and Goldstein, I. (Eds.). Academic Press, Inc., pp 371-435 N.Y.

Eubanks, V.L. y Beuchat, L.R. (1982). Effects of antioxidants on growth, sporulation and pseudomycelium production by *Saccharomyces cerevisiae*. J. Food Sci. 47(5):1717.

Eyolfson, R. (1970). Recent advances in chemistry of cyanogenic glucosides. Fortsch. Chem. Organ. Naturist. 28, 74-108

Expert Panel on Food Safety and Nutrition and the Committee on Public Information, (1980). Food Colors. Food Technol. 34(7):77.

Expert Panel on Food Safety and Nutrition and the Committee on Public Information, (1980). Monosodium Glutamate (MSG). Food Technol. 34(10):49.

Fabián, B. Carcinogens un edible fats and oils. IV margarines, vegetable shortening and butters. Arch. Hyg. Bacteriol. 152(3) 231.

Fabre, R. y Truhaut, R. (1976). Tratado de toxicología. Tomo I, Paraninfo, S.A., Madrid

FAO/OMS Informe conjunto de expertos en residuos de plaguicidas. (1993) Residuos de plaguicidas en alimentos-1992. FAO: Estudios de producción y protección vegetal # 116, Roma.

FAO/WHO Meeting. (1972). Pesticide residues in food. Report on the 1981 FAO/WHO meeting. WHO Technical Report Series 502, WHO, Geneva.

FAO/WHO. (1973). Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission. List of maximum levels recommended for contaminants. CAC/FAC-2.

FAO/WHO (1975). Expert Committee on Food Additives, Toxicological evaluation of some food colors. Enzymes, flavor enhancers, thickening agents and certain other food additives. WHO Food Additives Series No. 6. Ginebra, Suiza.

FAO/OMS. (1984). Aditivos Alimentarios, Codex Alimentarius, Vol.14, pp. 1-25.

Faulkner, D.J. (1987) Marine Natural Products Scripps Institution of Oceanography 4(5). Natural Product Report p. 571.

Federal Register, (1986). Department of Health and Human Services, FDA, 21 CFR part 101. Food labeling: Declaration of sulfating agents: final rule, 21 CFR part 182. Sulfating agents. Revocation of GRAS status for use on fruits and vegetables intended to be served or sold raw to consumer. Final rule wednesday, July 9, 1986. Federal Register 51 (131) 25012-25026.

Federal Working Group on Pest Management (1974). Occupational exposure to pesticide: A report to the Federal Working Group on pest management from the task group on occupational exposure to pesticides. Washington, D.C. Environmental Protection Agency. January p. 74.

Fennema, O.R. (1976). Principles of Food Science. Part 1. Food Chemistry. Dekker, New York.

Fenwik, D. and Oakenfull, D. (1981). Saponin content of soya beans and some commercial soya bean products. J. Sci. Food Agric. 32, 273- 278.

Fernandez-Garyzobal, J. y Genigorgis, C. (1990). Quantitative evolution of three selective enrichment broths and agar used in recovering *Listeria* microorganism. J. Food Protection 53(2)105-110.

Fernicola A.G.G.; N. y Jauge, P. (1985). Nociones básicas de Toxicología. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS. México.

Ferrando, F. (1980). Alimentos tradicionales y no tradicionales. FAO: Alimentos y nutrición # 2, Roma (1980)

Ferret, D.J.; Milner, G.W.C. y Smales, A.A. (1954). Determination of lead in cocoa with a Square Wave Polarograph Analyst. 79:731.

Feuell, A. J. (1967). Types of mycotoxins in foods and feeds. In: Aflatoxin (scientific background, control, and implications). Goldblatt, L. (Ed.), Academic Press, Inc., pp. 187-221 (1969).
Fowden, L. Lewis, D. and Tristan, H. Toxic amino acids: Their actions as antimetabolites. Advan. Enzymol. 29, 89-63

Fitcher G. S. (1987). Insect Pests. Golden Press. New York.

Fivol, V., Golobev, A., Liublina, E. and Tolokontsev. (1973). Quantitative toxicology (selected topics). John Wiley & Sons, N.Y.

Fjelddalen, J. y Renvall, J. (1974). Pesticides residues in field crops in the nordic countries. Acta Agric. Scand. 21(1):17.

Fregly, M.J. y Karl, M.R. (1982). The role of salt in cardiovascular hypertension. Academic Press. New York.

Friedman, M. y Masters, P.M. (1982). Kinetics of recognition of amino acids residues in casein. J. Food Sci. 47,760.

Food Business News, (1989). Maker cut uses of fungicides. Food Business News. October 2. p. 32.

Food Protection Committee. (1965). Chemicals Used in Food Processing, National Academic of Sciences, U.S.A., pp. 49-50.

Ford, G., Stevenson, B., y Evans, J. (1987). Long-Term Toxicity Study of Carmoisine in Rats Using Animals Exposed in Utero, Food Chem. Toxicol. 25(3), 919.

Foulk, J.D., (1990). Pest occurrence and prevention in the foodstuff container manufacturing industry dairy, Food and Environmental Sanitation 10(12)725.

Furia, T.E. (1972). Handbook of Food Additives. Chemical Rubber Co., Academic Press. Cleveland.

Gallagher, J.T. (1984). Carbohydrate-binding properties fo lectins: a possible approach to lectin nomenclature and classification. Bioscience Rept. 4, 621-632

García-Mateos, R., Lucas, B., Zendejas, M., Soto-Hernández, M., Martínez, M. and Sotelo, A. (1996). Variation of total nitrogen, non-protein nitrogen content, and types of alcaloids at different stages of development in *Erythrina americana* sedds. J. Agric. Food Chem. 44, 2987-2991

Gardner, H.W. (1966). Food Acidulants. Allied Chemical Corporation. New York.

Garner, H.K.; Koltun, S.P.; Dollear, F.G.; Rayner, E.T. (1971). Inactivation of aflatoxin in peanut and cottonseed meals by ammoniation. J. Amer. Oil Chem. Soc. 48:70.

Garza, H.C.; Swanson, B.G. y Branen, A.L. (1977). Toxicological studies on patulin in monkeys. J. Food Sci. 42(5):1229.

Gaunt, I., Farmer, M., Grasso, P. y Gangoll, S. (1967). Acute (Mouse and Rat) and Short-Term (Rat) Toxicity Studies on Ponceau 4R, Fd Cosmet. Toxicol. 5(2), 187.

Gautan, D. y Sinha, R. (1986). Interaction of Ponceau 4R with Cooper and Effect of Feeding Ponceau 4R on Iron Metabolism, Journal of Food Science and Technology, 23(2), 303.

Gehret, M. (1996). Come Out. Pest Control 64(7)56.

George, A.J. (1965). Legal status and toxicity of saponins. Fd. Cosmet. Toxicol. 3, 85-91

Gil, R. y Lizano, J. (1981). Saturnismo: Valores normales de plomo y otros parámetros de biosíntesis del Hemo en niños y adultos. Revista de la Sanidad de las Fuerzas Policiales. Lima, Perú. 42(1):26.

Gilbert, D. (1989). Industrial Insectology. Don Gilbert, 5611, Krueger Dr., Jonesboro, AR 72401.

Gilman, A., Rall, T., Nies, A. and Taylor, P. (1990) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press, N.Y.

- Giese, J. (1996) Olestra: Properties, regulatory concerns, and applications. *Food Technol.* 50(3):86.
- Giral, F., Sotelo, A., Lucas, B. and De la Vega, A. (1978). Chemical composition and toxic factors content in fifteen leguminous seeds. *Quart. J. Crude Drug Res.* 16 (3), 143-149
- Goldwater, L.J. (1971). Mercury in the environment. *Scientific American* 224(5):15.
- Gómez, M.I. y Markins, P. (1974). Mercury content of some foods. *J. Food Sci.* 39:673.
- González Avelar, R.; Reyna García, J.J.; Gil Gutiérrez, M. y Ortiz Cornejo, A. (1990). Manual de Fumigación, Fascículo Primero. Centro Nacional de Investigación, Certificación y Capacitación. Uso de Bromuro de Metilo. Almacenes Nacionales de Depósito, S.A. ANSA. Dirección de Operación. México, D.F.
- Gopalan, C. (1975). A review of recent studies on toxic factors in *Lathyrus sativus* and the possible modes of their removal. In: The PAG compendium. Sachs, M. (Ed.). John Wiley & Sons, vol. D, pp. D-205-D210, N.Y.
- Gorrod, J., Oelschläger, H. and Caldwell, J. (1988) Metabolism of xenobiotics. Taylor & Francis, Ltd., London
- Graham, D.M. (1981). Benefits and costs of food additives regulations. En: Ayres, J.C. y Kirschman, J.C. (Eds.). IFT Basic Symposium Impact on Food Processing. AVI, Westport, Conn.
- Grande, F. (1988) Nutrición y salud. Ediciones Temas de Hoy. Madrid.
- Greger, J.L. (1985). Aluminum content of the american diet. *Food Technol.* 39(5):73.
- Gregory, J.F. y Mnley, D. (1981). High performance liquid chromatographic determination of aflatoxins in animals tissues and products. *J. Ass. of Anal. Chem.* 64(1):144.
- Griffins, D.W. y Thomas, T.A. (1981). Phytate and total phosphorus content of field beans (*Vicia faba* L.). *J. Sci. Food Agric.* 32:187.
- Gross, J., Levene, C. and Orloff, S. (1960). Fragility and extractable collagen in the lathyric chick embryo. An assay for Lathyrogenic agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105, 148-151.
- Gudiseva-Chandrasekher, D.; Suryaprasad-Raju y Thillaisthanam, N.; Pattabiraman. (1981). Natural plant enzyme inhibitors and amylase inhibitors in millets. *J. Sci. Food Agric.* 32:9.
- Guillies, B. Yamazaki, H. y Armstrong, D. (1987). Production of flavor esters by immobilized lipase. *Biotechnol. Lett.* 9, 709-714.
- Hagblom, P.E. y Casper, H.H. (1978). Thin layer chromatographic determination of aflatoxin B1 in corn silage. *J. Ass. of Anal. Chem.* 61(6):1363.
- Hall, R.L. (1958). Flavor Research and Food Acceptance. Reinhold Publishing Co., New York,
- Hall, R.E.; Angelotti, R. y Lewis, K.H. (1963). Quantitative detection of staphylococcal enterotoxin B in food by gel-diffusion methods. *Public Health Reports* 78(12):1089.
- Hamer, R., Koninxs, M., Van Oort, M., Mouwen, J. and Huisman, J. (1988). New developments in lectins analysis. In: Recent advances of research in antinutritional factors in legume seeds. Huisman, J., Van der Poel, T. and Liener, I. (Eds.). Pudoc Wageningen, pp. 30-33, Wageningen.

- Hanny, B. (1980). Gossypol flavoid and condensed tannin content of cream yellow anthers of live cotton (*Gossypium hirsutum*) cultivars. J. Agric. Food Chem. 28(3):504.
- Hans-Jürgen, S. (1981). Introducción a la higiene de los alimentos. Editorial Acribia, S.A., pág. 31-33, Zaragoza.
- Hardh, J.E. (1978). The heavy metals in food crops and in soil. J. Sci. Agric. Soc. Finl. 49(3):209, CA:881354 30c.
- Harlan, J.R. (1976). Las plantas y los animales que alimentan al hombre. Rev. Investigación y Ciencia 2, 65-83.
- Harris, R., Merson, G., Hardy, M and Curtis, D. (1980). Determination of cyanide in animal feeding stuffs. Analyst 105, 974-980
- Hartley, R.D.; Nesbitt, B.F. y O'Kelly, J. (1978). Toxic metabolites of *Aspergillus flavus*. Nature 198:1056, June 15.
- Hatheway, C.L.; Whaley, D.N. y Dowell, V.R. (1980). Epidemiological aspects of *Clostridium perfringens* foodborn illness. Food Technol. 34(4):77
- Hashisaka, A. E.; Einstein, M. A.; Rasco, B. A.; Hungate, F.P. y Dong, F.M. (1990). Sensory analysis of dairy products irradiated with Co - 60 at -78° C. J. Food Sci. 55(2)404.
- Havery, D.C. y Fazio, T. (1985). Human exposure to nitrosamines from foods. Food Technol. 39(1):80.
- Hayes, W. and Law. E. (1991) Handbook of pesticide toxicology. Vol. 1, Academic Press, N.Y.
- Heaney, R. and Fenwick, G. (1988). Glucosinolates. In: Methods of enzymatic analysis. Bergmeyer, H.V. (Ed.) Verlag Chemic, vol. VI, pp. 208-219, Florida-
- Heaney, R. and Fenwick, G. (1987). Identifying toxins and their effects: glucosinolates. In: Natural toxicants in food (progress and prospects). Watson, D. (Ed.). Ellis Horwood, pp. 76-109, Chichester
- Heathcoti, J.C. y Hebbert, J.R. (1978). Aflatoxins chemical y biological aspects. Development in Food Sci. 1. Elsevier, N.Y.
- Hegsted, M. and Linkswiller, H. (1980). Protein quality of high and low saponin alfalfa protein concentrate. J. Sci. Food Agric. 31, 777-781.
- Helios 1992. Rodenticidas (folleto). Puente Xoco 16, 03330 México, D.F.
- Higginbotham, J.D. (1984). Some recent developments in high intensity sweeteners. Food Technol. In: Australia 36(12):552.
- Higginbotham, J.D.; Snodin, D.I.; Eaton, K.K.; Daniel, J.W. (1983). Safety evaluation of thaumatin (talin protein). Fd. Chem. Toxic. 21(6):815.
- Hill, E.G.; Fishwiek, F.B. y Thompson, R.H. (1973). Pesticide residues in food stuffs in Great Britain: Organochlorine residues in imported cereals, nuts, pulses and animal foodstuffs. Pestic. Sci. 4(1):33.
- Hodge, L. (1973). Environmental Pollution. Holt, Reinhart and Wiston Inc. New York.
- Hodgson, E. and Guthrie, F. (1980). Introduction to biochemistry toxicology. Elsevier, Inc., N.Y.

- Hodgson, E. and Levi, P. (1989). A textbook of modern toxicology. 2th. edition Rzaev Press. N.Y.
- Hoseney, R.C. (1984). Chemical changes in carbohydrates produced by thermal processing. J. Chem. Educ. 61(4):308.
- Hotchkess, J.H.; Vecchio, A. (1985). Nitrosamines in fried bacon fat and its use as cooking oil. Food Technol. 39(1):67.
- Horwitz, D.L. y Bauer-Nehrling, J.K. (1983). Can aspartame meet our expectations? Research 83(2):142.
- Hostettmann, K.; Hamburger, M. y Marston, A. (1989). Natural colors and their biological function NATCOL. Natural Food Colors Association. Quarterly information bulletin No. 2,3-17.
- Huguchi, M., Kawada, T. and Iwai, K. (1989). In vivo binding of the winged bean basic lectin label with iodo[2-¹⁴C]acetic acid to the intestinal epithelial cells of the rat. J. Nutr. 119, 490-495
- Huisman, J., Van der Poel, T. and Liener, I. (1988). Recent advances of research in antinutritional factors in legume seeds. Pudoc Wageningen, pp. 286, Wageningen .
- Humphries, C. (1980). Trypsin inhibitors in leaf protein concentrates. J. Sci. Food Agric. 31:1225.
- Imholte, T.J. (1984). Engineering for Food Safety and Sanitation, Technical Institute of Food Safety. Crystal , Minnesota, 55427. EUA.
- Inglett, G.E. (1981). Sweeteners. A review. Food Technol. 35(3):37.
- Institute of Food Technologists (1980). Expert Panel on Food Safety and Nutrition. Dietary Salt. Food Technol. 34(1):85.
- Institute of Food Technologists (1983). Expert Panel on Food Safety and Nutrition. Radiation preservation of foods. Food Technol. 37(2):55.
- Institute of Food Technologists (1990). Staff Report, Pesticides in Foods. Food Technol. 44(2):44.
- Irving, N.I. (1984) Dangerous properties of industrial materials. 6th Francis, Philadelphia
- Jacobs, L.W. y Keeney, D.R. (1970). Arsenic-phosphorus interactions on corn. Commun. Soil Sci. Plant Anal. 1(2):85 CA, 73:76252m.
- Jacobson. (1972). Eater's Digest. the consumer's factbook of food additives. Anchor Books. Doubleday y Company, Inc. New York.
- Jakoby, W.B.(1980). Enzymatic basis of detoxication. Vol. II, Academic Press, N.Y.
- Jaffe, W. (1980). Hemagglutining (Lectins). Cap. 3. Toxic constituents of plant foodstuffs. Liener IE (Ed.). Acad. Press. New York.
- Jaffé, W. y Brücher, O. (1972). Toxicidad y especificidad de diferentes fitohemagglutininas de frijoles. Arch. Latinoamer. Nutr. 22, 267-281
- Jaffé , W. and Gomez, M. (1975). Beans of high or low toxicity. Qual. Plant. 24, 359-365
- Jamieson, M. y Jobber, P. (1987). Manejo de los Alimentos. Ed. Pax-México.

- Jennings, A., Schwarts, S., Baltyer, N., Gardner, D., Witorsch, R. (1990). Effects of Oral Erythrosine on the pituitary-Thyroid Axis in Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 103(3), 549-556.
- Joe E. y Jackson, W.B. (1973). A Review of Commensal Rodents and their control; reprint from "Critical Reviews in Environmental Control," . New York State Department of Health.N.Y. 3 (4) 405-453
- Johnson, T. (1993). Rodent-born Virus is a Killer, but Control Lags. *Pest Control* 61(8)24.
- Jones, M. and Elliott, F. (1969). Two rapid assays for saponin in individual alfalfa plants. *Crop Sci.* 9, 688-692.
- Jones, D., Trim, D., Bainbridge and French, L. (1994). Influence of selected process variables on the elimination of cyanide cassava. *J. Sci. Food Agric.* 66, 535-542.
- Josefsson, B.G.E. y Moller, T.E. (1980). Heat stability of ochratoxin A in pig products. *J. Sci. Food Agr.* 31:1313.
- Keferstein, F. (1983). Safe Food: An essential element of primary health care. *World Health.* Oct. 1983. p. 8.
- Kakade, M., Rackis, J., McGhee, J. and Puski. G. (1974). Determination of trypsin inhibitor activity of soy products: A collaborative analysis of an improved procedure. *Cereal Chem.* 51, 376-382
- Kakuda, Y. y Gray, J.I. (1980). N-Nitrosamine and their precursors in food systems formation of N-substituted amides. *J. Agric. Food Chem.* 28(3):5380.
- Karl, M.R.; Fregly, M.J.; Bernard, R.A. (1980). *Biological and Behavioral Aspects of Salt Intake.* Academic Press, New York.
- Keith, L.H. y Telliard, W.A. (1979). Priority pollutants. A perspective view. *Environ. Sci. Technol.* 13(4):416.
- Kent, L.E. y Imad, K.T. (1985). The rules of dietary fat in mammary tumorigenesis. *Food Technol.* 39(2):69.
- Kerin Z. (1975). Relationship between lead content in the soil and in the plants contaminated by industrial emissions of lead aerosol. *Int. Conf. Heavy Met. Environ. (Simp. Proc.)* 2(2):487. CA., 1978:89:106612d.
- Keyfitz, N. (1994). Demographic discord. *The Sciences* 34, 21-27
- Kimball, A. C.; Finkelman, J.; Caracheo, A. y Molina G. 1989. Listado de Plaguicidas Restringidos y Prohibidos en Países de la Región de las Américas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud; Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Metepec, Edo. de Mexico, Mexico.
- Kinosita, R. y Shikata, T. (1964). On toxic moldy rice. En Wogan, G.N. (Ed.). *Mycotoxins in Foodstuffs.* MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
- Kirschman, J. (1981). Impact of Toxicology on Food Processing, Toxicity and Safety, Requirements of Colors, AVI Publishing Co. INC., U.S.A., 261-271.
- Klaassen, A., Amdur, M. and Foull, J. (1986) Casarett and Doull's Toxicology (the basic science of poison). Macmillan Publishing Co., N.Y.

- Klis J.B. (1996). FDA approves fat substitute, Olestra. Food Technol. 50(2):124.
- Kloke, A. y Leh, H.O. (1968). Pollution of cultivated plants with lead from auto exhaust. Air Pollut Proc. Eur. Cong. 1st. 22-27, Apr. (Pub. 1969).
- Koeppel, S.J.; Rupnow, J.H.; Walter, C.E. y Davis, A. (1985). Isolation and heat stability of inhibitors in amaranth (*Amaranthus hypocondriacus*). J. Food Sci. 50(5):1519.
- Koltun, S.P.; Rayner, E.T.; Wadsworth, J.I. y Gardner, H.K. (1979). Inactivation of aflatoxins in cottonseed meal by ammoniation. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):803.
- Korkwek, E.L. (1983). Legal considerations concerning food irradiation. Food Technol. 37(2):38.
- Koshakji, R.P.; Cole, J. y Harbinson, R.E. (1973). Influence of injection volume on parathion toxicity and plasma and brain cholinesterase inhibition. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 6(2):677. Biol. Abs. 57:52335:1974.
- Koshmark, R. (1996). Salatrim. Food Technol. 50(4) 98.
- Kotsonis, F., Mackey, M. and Hjelle, J. (1994) Nutritional Toxicology (target organ toxicology series). Raven Press, N.Y.
- Kramer, A. (1978). Benefits and risks of color additives. Food Technol. 32(8):65.
- Kramer; R. D. 1993. Danger in the Desert. Pest Control. 12(8)16
- Kumar, P.; Sud, R.K. y Gupta, K.G. (1973). Interference of some pesticides in the milk phosphatase pasteurization test. J. Dairy Sci. 56(5):553.
- Kunitz, M. (1974). Crystalline soybean trypsin inhibitor II general properties. J. Gen. Physiol. 30:291-310.
- Kuroki, G.W. (1985). Purification and characterization of cyonogenic specific **-glucosidases from** mature serotina seeds. Diss. Abstr. Int. 47 (3) 1038-1043
- Kwiatek, K.; Wojton, B. y Stern, N.J. (1990). Prevalence and distribution of *Campylobacter* spp on poultry and selected red meat carcass in Poland. J. Food Protection 53(2)127.
- Labbe, R.G. (1980). Relationship between sporulation and enterotoxin production in *Clostridium perfringens* type A. Food Technol. 34(4):88.
- Lafont, J. (1990). Toxicidad y contaminación bacteriana. In: Toxicología y Seguridad de los Alimentos. Derache, R. (Coordinador). Ediciones Omega, S.A., pág. 193-202, Madrid
- Lapedes, D.N. (Ed.). (1977). Encyclopedia of Food, Agriculture and Nutrition. McGraw Hill, Philippines.
- Larry, B., Michael, D. and Salminen, S. (1990) Food aditives. Marcel Decker, Inc., N.Y.
- Larsen, D. (1996). The Right Rodent Stuff. Pest Control: 64 (8) 48.
- Larson, L.L., Kenaga E.E. y Morgan R.W. (1985). Commercial and Experimental Organic Insecticides. Entomological Society of America. College Park, M.D. p 105.

Lauhoff Grain Co. (1978). A guide to good manufacturing practices for the food industry. Danville Illinois. 61832. P.O. Box 5712.

Lechowich, R.V. (1981). Food ingredients safety evaluation. Food Technol. 35(12):69.

Lee, K. y Abendroth, J.A. (1983). High performance liquid chromatographic determination of phytic acid. J. Food Sci. 48(4):1344.

Lenovich, L.M. (1981). Effect of caffeine on aflatoxin production in cocoa beans. J. Food Sci. 46(3):655.

Leopold, A. and Andrey, R. (1972). Toxic substances in plants and the food habits of early man. Science 176, 512-514

Leviton, A. (1983). Caffeine: Behavioral effects. Food Technol 37(9):44.

Lewis, R.J. (Sr). (1989) Food additives handbook. Van Nostrand Reinhold, N.Y.

Lewis, R.J. (Jr.) (1992) Sax's dangerous properties of industrial materials 8th Edition, Van Nostrand Reinhold, N.Y

Lewis, J. and Fwenwick, G. (1988). Glucosinolate content of *Brassica* vegetables: chinese cabbages (*Brassica pekinensis*) and Pak-choi (*Brassica chinensis*). J. Sci. Food Agric. 45, 379-386.

Li-Chen; Sue-sun; Wong y Ching-Chyva Tung. (1979). Residue analysis of several pesticides in asparagus. Plant Prot. Bull. 21(3):277.

Li, C.P. Swain, E. and Poulton, J. (1992). Prunus serotina amigdalín hidrolase end prunasin hidrolase. Plant Physiol. 100, 282-290.

Liener, I. E. (1955). The photometric determination of the haemagglutinating activity of soyin and crude soybean extracts. Arch. Biochem. Biophys. 54, 223-231.

Liener, I. E. (1964). Seed haemagglutinins. Eco. Bot. 18 27-33 .

Liener, I.E. (1969). Toxic constituents of plant foodstuffs. Academic Press, New York.

Liener, I.E. (1974). Toxic constituents of animal foodstuffs. Academic Press, New York.

Liener, I. (1975). Effect of anti-nutritional and toxic factors on the quality and utilization of legume proteins. In: Protein nutritional quality of foods and feeds. Friedman, M. (Ed.). Marcel Dekker, Inc. vol. 2, pp. 523-550, N.Y.

Liener, I.E. (1976). Legume Toxins. J. Food Sci. 41(5):1076.

Liener, I. E. (1986). Nutritional significance of lectins in the diet. In: The lectins, properties, functions, and applications in biology and medicine. Liener, I., Sharon, N and Goldstein, I. (Eds.). Academic Press, Inc. pp 527-552, N.Y.

Lieu, F.Y. y Bullerman. (1978). Binding of patulin and penicillic acid to glutathione and cysteine and toxicity of the resulting adducts. Milchwissenschaft 33:16.

Likinsky, W.; Loo, J. y Ross, A.E. (1968). Mechanism of alkylation of nucleic acids by nitrosodimethylamine. Nature 218:1174.

Lindenfelser, L.A. y Ciegler, A. (1970). Studies on aflatoxin detoxification in shelled corn by ensiling. *J. Agric. Food Chem.* 18(4):640.

Lindner, E. (1978). *Toxicología de los Alimentos*. Acribia Zaragoza, España.

Lindner, E. (1995). *Toxicología de los Alimentos*. Editorial Acribia, S.A. 2ª. edición pág. 12-14 y 106-112, Zaragoza.

Lindsay, R.C. y Ripe, J.K. (1986) Enzymatic generation of methanethiol to assist in the flavor development of cheddar cheese and other foods ACS Symp. Ser 317, 286-308.

Lis, H. and Sharon, N. (1981). Lectins. In: *The biochemistry of Plants. A comprehensive treatise*. Stumpf, P. and Conn, E. (Eds.). Academic Press, Inc. vol. 6 pp. 371-433, N. Y.

Lis, H. and Sharon, N. (1986). Biological properties of lectins. In: *The lectins, properties, functions, and applications in biology and medicine*. Liener, I., Sharon, N and Goldstein, I. (Eds.). Academic Press, Inc., pp. 265- 291, N.Y.

Litchfield, J. and Wilcoxon, F. (1949) A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Pharmacol. Exptl. Therap.* 96, 99-113.

Litten, W. (1975). The most poisonous mushroom. *Scientific American* 232(3):90.

Liu, K. and Markakis, P. (1989). An improved colorimetric method for determining antitryptic activity in soybean products. *Cereal Chem.* 66, 415-422.

Long-Solís, J. (1986). *La historia del chile. Capsicum y Cultura*. Fondo de Cultura Económica. México, D.F.

Lombardi, M.; Miniussi, J.T. y Midio, A.F. (1983). Aspectos toxicológicos de insecticidas de uso doméstico. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional* 11(42):36.

Loomis, T.A. (1978). *Essentials of Toxicology*. Lea y Febiger. Philadelphia, USA.

Lu, F.C. (1973). Toxicological evaluation of food additives and pesticides residues and their acceptable daily intake for man. *Res. Rev.* 45, 81-93

Lucas. B., Guerrero, A., (1988). Sigales, L., and Sotelo, A. True protein content and non-protein amino acids present in legume seeds. *Nutr. Rept. Int.* 37 (3) 545-553.

Lucas, B. and Sotelo, A. (1984). Simplified test for the the quantitations of cyanogenic glucosides in wild and cultivated seeds. *Nutr. Rep.t. Int.* 29 (3) 711-719.

Lucas, B. and Sotelo, A. (1993). A useful modification of the haemoagglutination method for the screening of lectins in legume seeds. In: *Recent advances in research in antinutritional factors in legume seeds*. Van der Poel, A.; Huisman, J. and Saini, H. (Eds.) Wageningen Pers. EAAP publication # 70, pp 71-74, Wageninen.

Lucas, B. y Sotelo, L. (1995). Aspectos toxicológicos de Lupinos. In: *Plantas: Biotecnología, Agronomía, Nutrición*. Bermúdez, T. y Jiménez P. (Eds.) COFFA-IPN, pág. 31-41, México, D. F.

Lucas, J. (1974). *Our polluted food*. A Halsted Press Book. London.

Luck, E. (1981). Acelsulfam-K. *Ann. Fals. Exp. Chim.* 74(796):293.

Luckey, T. and Venugopal, B. (1977) *Metal toxicity in mammals*. 1 Plenum Press, N.Y.

- Maga, J.A. (1975). Capsicum. CRC Critical Reviews in Food Science, p. 177. Cleveland, Ohio.
- Maga, J.A. (1978). Amines in Food. CRC. In Food Science and Nutrition 10(3):373.
- Mager, J., Chevio, M. and Glaser, G. (1973). Favism. In: Toxicants occurring naturally in food. Committee on Food Protection (Ed.) National Academy of Sciences, pp. 265-294, Washington, D.C.
- Manahan, S.E. (1990) Toxicological Chemistry (a guide to toxic substances in chemistry). Lewis Publishers, Inc., Chelsea, Mich.
- Manley, C.H. (1987). Processing and biotechnology as a source of flavors. Perfumes and flavorist 12, 11-12.
- Manlan, M., Matthews, R.F.; Littel, R.C.; Marshall, M.R.; Moye, H.A. y Teixeira, A.A. 1990. Evaluation of the properties of styrene divinylbenzene adsorbents for debittering grape juice. J. Food Sci. 55(2):440.
- Maron, D.M y Ames, B.N. (1983). Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. Mutation Res. 113:173.
- Marsh, A.C. (1983). Processes and formulation that affect the sodium content of foods. Food Technol. 37(7):45.
- Masters, P.M. y Friedman, M. (1979). Racemization of amino acids in alkali treated food proteins. Agric. Food Chem 27(3):507.
- Mattei-Salinas, J. (1972). Cara y cruz de los plaguicidas. Rev. Geografía Universal (Méx). 13(6):647.
- Mattei-Salinas, J. (1982). La sal, amiga o enemiga del hombre. Revista de Geografía Universal 14(4):426.
- Matk, J. (1977). Varietal response to lead by lettuce. Water, Air Soil Pollut. 8(2):133. CA. 1977:87:116568.
- Maugh, T.H. (1981). Male "Pill" blocks sperm enzyme. Science 212(4492):314.
- Maugh, T.H. (1982). New approach to non nutritive sweeteners. Science 216(4544):398.
- Maugh, T.H. (1982). Clearing pesticides from the body. Science 218(4570):363.
- Mc Aceliffe, K., Gilbert, D., Kistner, W. y Weir, D. How safe is your food? Vis. News and World Report. Nov. 16. Citado en Word Technol 42(7)20, (1988).
- Mc Donel, J.C. (1980). Mechanism of action of *Clostridium perfringens* enterotoxin. Food Technol. 34(4):91.
- Melby, E.C. and Altman, N.H. (1976) Handbook of laboratory animal science. Vol. I, CRC Press, Inc., Cleveland.
- Mena Covarrubias, J. y Loera, R. (1987). Impacto de las Plagas en Mexico. Comisión Institucional para el Desarrollo e Investigación sobre Contaminación Ambiental por Plaguicidas (CIDICAP). Talleres Gráficos del Centro de Investigaciones Forestales y Agropecuarias de Zacatecas. Calera de Víctor Rosales, Zacatecas INIFAP.

- Mermelstein, H. N. (1996). Testing for *E. coli* O157:H7 in meats. *Food Technol.* 50 (1): 36.
- Mertz, D.; Lee, D.; Zuber, M. y Lillehoj, E. (1980). Uptake and metabolism of aflatoxins by *Zea mays*. *J. Agric. Food Chem.* 28(5):963.
- Metcalf C.L. y Flint, W.P. (1969). *Insectos destructivos e Insectos útiles*. Ed. Continental, Mexico, D.F.
- Metcalf, R.L. (1973). A century of DDT. *J. Agric. Food Chem.* 21(4):511.
- Metzler, D.E. (1977). *Biochemistry of the living cells*. Academic Press, New York.
- Miles, C.I. (1983). Caffeine: FDA status. *Food Technol.* 37(9):98.
- Milhaud, G.; Bechade, A. y Pinault, L. (1971). Contamination of milk with residues of ronnel and malathion used to disinfect stables. *Recl. Med. Vet. Ec. Alfort* 147(10):1053. *Biol. Abs.* 54(9):40462:1974.
- Millerd, A.J. (1985). Processing induced mutagens in muscle foods. *Food Technol.* 39(2):75.
- Miller A.J.; Whiting, R.C.; Smith, J.L. (1997). Use of risk assesment to reduce Listeriosis incidence. *Food Technol.* 51(4):100.
- Miller, S.A. (1980). Balancing the risk regarding the use of nitrites in meats. *Food Technol.* 34(5):254.
- Miller, W.J.; Beverly-Lampp; Powell, G.W.; Salatti, C.A. y Blackman, D.M. (1967). Influence of a high level of dietary cadmium in milk, excretion, and performance. *J. Dairy Sci.* 50(9):1404.
- Mirochoa, C.J.; Pathre, S.V. y Christensen, C.M. (1980). *Mycotoxins*. Em: *The Biosynthesis of Mycotoxins*. P. Sleyen (Ed.). Acad. Press, New York. Cap. 5.
- Mitjavile, S. (1990). Sustancias naturales nocivas en los alimentos. En : *Toxicología y Seguridad de los Alimentos*. Derache, R. (Coordinador). Ediciones Omega, S.A., pág. 109-132, Madrid.
- Miyamoto, J., Kaneko, H., Hutson, D., Esser, H., Gorgach, S. and Dorn, E. (1988) *Pesticide metabolism: extrapolation from animals to man*. Blackwell Scientific, Boston.
- Mohan, V., Nagarajan, V. and Gopalan, C. (1966). Simple practical procedures for the removal of toxic factors in *Lathyrus sativus* (Khesari dhal). *Ind. J. Med. Res.* 54 (4), 410-414 .
- Monean, N. M. (1990). Effect of presoaking on faba bean enzyme inhibitors and polyphenols after cooking. *J. Agric. Food Chem.* 38, 1479-1482 .
- Morgan, M. and Coxon, D. (1987). Tolerances: glycoalkaloids in potatoes. In: *Natural toxicants in food (progress and prospects)*. Watson, D. (Ed.). Ellis Horwood, pp. 221-230, Chichester .
- Morton, R.K., y Wright E.N. 1968. *The Problems of Birds and Pest*. Academic Press, London, p 254.
- Motamat, E.E.; Burgos, C.; Gerez de Burgos, N.M.; Rovai, L.E.; Blanco, A. y Segura, E.L. (1982). Inhibitory action of gossypol on enzymes and growth of *Trypanosoma cruzi*. *Science* 218(4569):288.
- Mulder, G.J. (1990). *Conjugation reaction in drug metabolism*. Taylor & Francis, Philadelphia.

Mueller, B. (1973). On the determination of pesticides residues in bee honey. I. Semiquantitative thin layer chromatographic determination of insecticide residues in bee honey. *Nahrung* 17(3):381. *Biol. Abs.* 57:42614:1974.

Mueller, D.K. 1994. Phosphine, Heat and Carbon Dioxide Deliver Death Punch to Insects. *Pest Control* 62(3)42.

Muir, D.E.G. y Baker, B.E. (1973). Pesticide residues in soil and foodstuff. I. Chlorinated pesticides in cattle feed and milk produced in orchard and non orchard areas. *Pesticid Sci.* 4(1):113.

Multon, J.L.(1988). Aditivos y Auxiliares de Fabricación en las Industrias Agroalimentarias. Ed. Acribia. p 275-295.

Murti, V. and Seshadri, T. (1964). Neurotoxic compounds of the seeds of *Lathyrus sativus*. *Phytochemistry* 3, 73-78.

Murti, V. and Seshadri, T. (1967). Naturally occurring less common amino acids of the possible nutritional interest and their simpler derivatives. *Nutr. Abs. Rev.* 37 (3), 677-693.

Murthy, G.R. y Rhea, U.S. (1972). Cadmium copper iron, lead. Manganese and zinc in evaporated milk. Infant Products and human milk. *J. Dairy Sci.* 54(7):1001.

National Academy of Science, NAS. 1978. Manejo y Control de plagas de Insectos. Vol 3. Ed. Limusa. Mexico. Pickens L.G. 1989. Relative of Paired BL and BLB Fluorescent Bulbs for House and Stable Flies (Muscidae). *J. Econ. Entomol.* 82 (2)535.

National Academy of Science, NAS (1979). Tropical legumes: Resources for the future. National Academy of Science, Washington, D.C.

Nebert, D. and Felton, J. (1976) Importance of genetic factors influencing the metabolism of foreign compounds. *Fed. Proc.* 35, 1133-1138.

Nebert, D. and González, F. (1987) P-450 genes: structure, evolution and regulation. *Annu. Rev. Biochem.* 56, 945-993.

Newbrun, E. (1982). Sugar and dental caries. *Science* 217, 30 Jul. 418.

Nolan, M. III. 1996. Fly Control for Poultry. *Poultry Digest* 55(10)15.

Nouveau Concept Technology Inc. 1989. Institute Armand - Frappier, Laval, Quebec, Canada. NCT. Inc. Terrebonne Quebec. *Food Mg. Int'l. Dec.* p. 53.

Noyimvit, N.; Stevenson, K.E. y Mc. Feeters, R.F. (1978). Detection of staphylococcal enterotoxin B by affinity radio immunoassay. *J. Food Sci.* 43(3):735.

Nugon-Baudon, L., Rabot, S., Wal, J. and Szyllit, O. (1990). Interaction of the intestinal microflora with glucosinolates in rapessed meal toxicity: first evidence of an intestinal *lactobacillus* possessing a mirosinase-like activity *in vivo*. *J. Sci. Food Agric.* 52, 547-559.

Nutrasweet (1981). Aspartame accepted by FDA. *Food Technol.* 35(9):126.

Oakenfull, D. (1981). Saponins in food: a review. *Food Chem.* 6, 19-40.

Oberleas, D. (1973). Phytates. In: Toxicants occurring naturally in food. Committee on Food Protection (Ed.) National Academy of Sciences, pp. 363-371, Washington, D.C.

- O'Brien, R.D. (1967). Insecticides action and metabolism. Academic Press, New York.
- Ohsawa, K. y Casida, J. (1980). Metabolism in rats of the potent knockdown pyrethroid klothrin. J. Agric. Food Chem. 28(2):250.
- Oleszek, W., Keith, R., Price, K., (1990). Colquhoun, I., Jurzysta, M., Ploszynsky, M. and Fenwick, R. Isolation and identification of alfalfa (*Medicago sativa* L.) root saponins: their activity in relation to a fungal bioassay. J. Agric. Food Chem. 38, 1810-1817.
- Olsen, O. y Sorensen, H. (1980). Sinalbin and other glucosinolates in seeds of double low rape species and Brassica napus. c.v. Bronowsky. J. Agric. Food Chem. 28(1):43.
- Omaye, S.T. (1982). Heavy metal nutrient interaction. Food Technology 36(10):96.
- OPS/OMS (1983). Criterios de Salud Ambiental 11: Micotoxinas. Organización Panamericana de la Salud, pág. 99-104, México, D. F.
- Oser, B.L. (1978). Benefit/risk, whose, what, how much? Food Technol. 32(8):55.
- Padmanaban, G. (1980). Lathrogens. In: Toxic constituents of foodstuffs. Liener, I. (Ed.) Academic Press, Inc. 2th edition, pp. 239-261, N.Y.
- Padhye, V.W. y Salunkhe, D.K. (1981). Studies in black grain (*Phaseolus mungo* L.) trypsin inhibitor. J. Food Biochem. 4(2):119.
- Palmieri, S., Iori, R. and Leoni, O. (1986). Myrosinase from *Sinapis alba* L.: A new method of purification for glucosinolate analyses. J. Agr. Food Chem. 34, 136-140.
- Parada, E.; Velasco, O. y Avila, M. (1975). Determinación del contenido de plomo en alimentos enlatados. Rev. Technol. Alim. 10:170.
- Pardell, H. Lo fundamental en hipertensión. Ed. Doyina. S.A. Barcelona, España, (1984).
- Pariza, M. (1982). Mutagens in heated foods. Food Technol. 36(3):53.
- Park, K.Y. y Bullerman, L.B. (1991). Increased aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* under conditions of cycling temperatures. J. Food Sci. 46(4):1147.
- Pathre, S.V. y Mirocha, C.J. (1979). Trichothecenes: natural occurrence and potential hazard. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):820.
- Patwardhan, V. and White, J. (1973). Problems associated with particular foods. In: Toxicants occurring naturally in food. Committee on Food Protection (Ed.) National Academy of Sciences, pp. 477-507, Washington, D.C.
- Peto, R., Doll, R., Buckley, J.D. Sporn, M.B. (1981). Can dietary. β -carotene materially reduce human cancer rates. Nature 290:201,
- Pearson, A.M.; Gray, J.I.; Wolzak, A.M. y Horenstein, N.A. (1983). Safety implications of oxidized lipid in muscle foods. Food Technol. 37(7):121.
- Pensabene, J.W.; Fiddler, W.; Gates, R.A. Fagan, J.C. y Wasserman, A.E. (1974). Effect of frying and other cooking condition on nitrosopyrrolidine formation in bacon. J. Food Sci. 39:314.
- Pensabene, J.W. y Fiddler, W. (1983). Factor affecting the Nitrosothiazolidine content of bacon. J. Food Sci. 48(5):1452.

- Pimentel, D. (1972). Pesticides pollution and food supply. *Environ. Biol.* 72(1):1.
- Pintauro, N.D. (1977). Sweeteners and enhancers. *Food Technol. Review* 40. Noyes Data Corporation. New Jersey.
- Pittinger, H. 1996. Cockroaches Online. *Pest Control* 64 (7) 50.
- Pitz, W.I. y Sosulski, F.W. (1979). Determination of vicine and convicine in faba beans cultivars by gas - liquid chromatography. *Can. Inst. Food Sci. Technol. J.* 12(2):93.
- Pitz, W.J.; Sosulski, F.E. y Hogge, C.R. (1979). Occurrence of vicine and convicine in seeds of some vicia species and other pulses. *Can. Inst. Food Sci. Technol. J.* 13(1):35.
- Plaa, G. and Duncan, W. (1978) *Toxicology as a predictive science.* Academic Press. N.Y.
- Plug, I.J.; Odlaug, T.E. (1978). A review of z and F values to ensure the safety of low acid canned foods. *Food Technol.* 32(6)63.
- Pollack, C.L. (1984). Natural row materials: in the development of applications of natural and artificial flavor systems 47-63. *Allured Pu.* Wheaton, I.L., USA.
- Pons, W.A.; Cucullu, A.F.; Franz, A.O.; Lee, L.S. y Goldblatt, L.A. (1973). Rapid detection of aflatoxin in agricultural products. *J. Ass. of Anal. Chem.* 56(4):803.
- Prattley, C.A.; Stanley, S.W. y Van de Voort, F.R. (1983). Protein-phytate interactions in soybeans. *J. Food Biochem* 6(4):243.
- Price, J.M. (1970). Bladder tumor in rats fed cyclohexolamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. *Science* 167:1131.
- Price, R.L. y Jorgensen, K.V. Effect od processing on aflatoxin level and on mutagenic potential of tortillas made from naturally contamination. *J. Food. Sci.* 50(2)347, (1985).
- Pszczola, D.E. (1996). Oatrim finds application in fat-free cholesterol –free milk. *Food Technol.* 50(9):80.
- Public Health Service. Symposium on Environmental Lead Contamination. dec. 13-15, 1965. U.S. Department of Health Education and Welfare. Public Health Service Publication No. 1440. March 1966.
- Pusztai, A., Grant, G., Sakhri, M. and Bardocz, S. (1995). Biological effects and survival of trypsin inhibitors and the agglutinin from soybean in the small intestine of the rat. *J. Agri. Food Chem.* 43, 165-170.
- Putnam, E.M. Brawer, R.N. y Cottier, G.J. (1974). Low level pesticide contamination of soil and feed and its effect on broiler tissue residue. *Poult. Sci.* 53(5):1695.
- Rackis, A. (1974). Biological and physiological factors in soybeans. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 51:16A.
- Ramírez, J.S.; Mitchel, H.L. (1960). The trypsin inhibitors of alfalfa. *J. Agric. Food Chem.* 8:393-395.
- Ramirez Martinez, M.(1981). *Insectos y Almacenamiento de Granos.* Naturaleza. 2/81.

- Reilly, C. (1980). Metal contamination of food. Applied Science Publisher Ltd. London.
- Renner, R. y Jelen, P. (1980). Nutritional evaluation of alkali solubilized heated whey protein. J. Inst. Can. Sci. Technol. Aliment. 13(1):10.
- Repetto, M. (1981) Toxicología fundamental. Editorial Científico-Médica, Barcelona.
- Rieman, H. (1969). Food Borne Infections and Intoxications. Academic Press, New York.
- Rivas, G.; García Moreno, C.; Gómez Cano, M.A. y Marine Font, A. (1978). Tiramina en alimentos. Rev. Alimentaria. Marzo No. 90.
- Robach, M.C. (1980). Use of preservatives to control microorganism in foods. Food Technol. 34(10):81.
- Robach, M.C. y Piederson, M.D. (1978). Influence of parahydroxybenzoic acid esters on the growth an toxin production of *Clostridium botulinum*. 1077555A. J. Food Sci. 43(3):787.
- Roberts, H.R. (1978). Regulatory aspects of the food additive risk y benefit problem. Food Technol. 32(8):59.
- Roberts, H.R. y Barone, J.J. (1983). Caffeine: History and use. Food Technol. 37(9):32.
- Rodricks, J.V. (1976). The occurrence and control of mycotoxins and mycotoxicosis. Food and Nutrition (FAO) 2(1):9.
- Rodríguez Palacios, F.S., Iturbe Efuños, F.A. y Valle Vega, P. Edulcorantes. Technol. Alim 21(4)14, (1986).
- Rogers, R.W. (1974). A review of the nitrosamine problem in cured meat. Food Product Development. July/Aug. 41.
- Romer, T.R.; Ghouri, N. y Boling, T.M. (1979). Minocolumn screening methods for detecting aflatoxins state of art. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):795.
- Romero, B.G.; Campos, A.; Fernández, G.; Valle Vega, P. (1986). Resumen. Adulteración de sabor vainilla con cumarina. Technol. alim. (Méx) 21(3)4.
- Rosenthal, G.A. (1972). Investigations of canavanine biochemistry in the lack bean plant *Canavalia ensiformis*. Plant Physiol. 50:328.
- Rosenthal, G.A. (1981). A mechanism of L-canaline toxicity. Eur. J. Biochem. 114,301.
- Rowe, C.J. (1983). Food Analysis by Atomic Absorption Spectroscopy. Varian Techtron, Australia.
- Roy, D.N. (1980). trypsin inhibitor from *Lathyrus sativus* seeds. J. Agric Food Chem. 28(1):48.
- Royers, R.R. (1974). A review of the nitrosamine problem in cured meat. July/August. Food Product Development 40.
- Ruiz, R., Price, K., Fenwick, G. Arthur, A. and Petterson, D. (1993). The saponin content and composition of sweet lupin seed. In: Recent advances in research in antinutritional factors in legume seeds. Van der Poel, A., Huisman, J. and Saini, H. (Eds.) Wageningen Pers. EAAP publication # 70, pp. 147-150, Wageninen.

Russell, F. (1986). Toxic effects of animal toxins. In: Casarett and Doull' Toxicology (the basic science of poisons). Klaasen, C., Amdur, M. and Doull, J. (Eds.). Macmillan Publishing Co., pp. 706-756, N. Y.

Sagan K. V. (1991). Poison in your Backyard, The Pesticide Scandal. Family Circle. April 2nd, pag. 59.

Saini, H. S. (1989). Thermal stability of protease inhibitors in some cereal and legumes. Food Chem. 25, 59-68.

Saito, M. (1990). Production of enterotoxin by *Clostridium perfringens* derived from human and animals, foods and the natural environment in Japan. J. Food Protection 53(2):115.

Salmerón de Diego, J. y Salmeron de Diego L. (1977). Intoxicaciones producidas por plaguicidas. Ministerio de Agricultura. Publicaciones de Extensión Agraria. Gráficas Uguina. Madrid.

Sandoval Orellana, H. (1983). Plaguicidas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud OPS/OMS. México.

Sapieka, N. (1969). Food Pharmacology. Editor Charles, C.; Thomas. Springfield Illinois.

Sastri, S.K.; Beelman, R.B. y Soperoni, J.J. (1985). A three dimensional kinetic model for thermically induced changes in foods: Application to degradation of agaritine in canned mushrooms. J. Food Sci. 50(5):1293.

Satterlee, L.D. y Chang, K.C. (1981). Processing effects essential aminoacids. Food Product Development. November, 50.

Savelkoul, F., Van der Pool, A. and Tamminga, S. (1992). The presence and inactivation of trypsin-inhibitors, tannins, lectins, and amylase-inhibitors in legume seeds during germination. A review. Plant Foods Hum. Nutr. 42, 71-85.

Schaffner, R.M. (1981). Lead in canned foods. Food Technol. 34(12):60.

Schlievert, P.M. (1980). Purification and characterization of Staphylococcal pyrogenic exotoxin type B. Biochemistry 19(26):6204.

Schoenherr, W.H. y Rutledge J.H. (1967). Insects Pests of the Food Industry. Lauhoff Grain Co. Biological Control Department. PO Box 571, Danville, Ill. 61832.

Schuck, E.A. y Locke, J.K. (1970). Relation of automotive lead particulated to certain consumer crops. Environ. Sci. Technol. 4(4):324.

Schultes, R.E. y Hofmann, A. (1982). Plantas de los dioses. Fondo de Cultura Económica. México.

Sebraneck, J.G.; Olson, D.G.; White, R.C.; Benedict, R.C.; Kraft, A.A. y Woychick, J.H. (1983). Physiological role of dietary sodium in human health and implications of sodium reduction in human health and implications of sodium reduction in muscle foods. Food Technol. 37(7):57.

Sekzawa, J. y Shibamoto, T. (1980). Mutagenicity of 2 alky-1-N-nitrosothiazolidine. J. Agric. Food Chem. 28(4):781.

Seligmann, J. y Witherspoon, D. (1982). Starchblockers, How safe? Newsweek, Vol. C. No. 2, July 12, p. 44.

Shank, F.R.; Larsen, L.; Scarbrough, F.E.; Vnaderveen, J.E. y Forbes, A.L. (1983). FDA. Perspective on sodium. Food Technol. 37(7):73.

Shell Agricultural Division. (1992). Developing Safe Pesticides. Agribusiness Worldwide 14 (6)12.

Sheppard, C.D. (1985). Natural insecticide. LIFE 18(3):4, June/july.

Shelef, L.A. y Liang, P. (1982). Antibacterial effects of butylated hidroxyanisole (BHA) against Bacillus species. J. Food Sci. 47(3):796.

Shibamoto, T. (1980). Heterocyclic compounds found in cooked meats. J. Agric. Food Chem. 28(2):237.

Shibamoto, T. (1982). Occurrence of mutagenic products in growing model systems. Food Technol. 36(3):59.

Shibamoto, T. Y Bjeldanes, L. (1996). Introducción a la toxicología de los alimentos. Editorial Acibia, S.A., Zaragoza.

Shirley, R.L. (1975). Nutritional and physiological effects of nitrates, nitrites and nitrosamines. Bioscience 25(12):789.

Shone C. (1987). Understanding toxin action: *Clostridium botulinum* neurotoxins, their structures and modes of action. In: Natural toxicants in food (progress and prospects). Watson, D. (Ed.). Ellis Horwood, pp. 11-57, Chichester.

Shoptaugh, N.H.; Carter, P.W.; Foxoil, T.L.; Sasner, J.J. y Kawa Miyoshi. (1981). Use of fluorometry for the determination of *Gonyaulax tamerensis* var *excavata* toxins in New England shellfish. J. Agric. Food Chem. 29(1):198.

Shotwell y Gauldin, M.L. (1976). Aflatoxin: Comparison of Analysis of corn by various methods. J. Ass. Off. Anal. Chem. 60(1):83.

Shreeve, B.J.; Patterson, D.S.P. y Roberts, B.A. (1975). Investigation of suspected cases of mycotoxins in farm animals in Britain. Veterinary Record 97(15):275.

Silverstein, R.M. (1982). Pherohormones: Background and potential for use in insect pest control. Science 213(4514):137.

Sitting, M. (1976). Metals. Pollution Technol. Rev. 30. Noyes Data Corp. New Jersey.

Sizer, C.; Maya, J.A. y Claren, C.J. (1980). Total glycoalkaloids in potatoes chips. J. Agric. Food Chem. 28(3):578.

Skerman, P.J., Cameron, D.G. y Riveros, F. (1991). Leguminosa forrajeras y tropicales. Colección FAO, producción y protección vegetal # 2, pág. 21-32, Roma.

Smith, J.R. (1982). Hawaii milk contamination creates alarm. Science 217(4555):137.

Smith, J.R. (1982). Tolerance of zero not a zero to tolerances. Sciences 217(4555):138.

Smith, R.L.; Newberne, P.; Adams, T.B.; Ford, R.A.; Hallagan, J.B. and the FEMA Eexpert Panel. (1996). Gras flavoring substances 17. Food Technol. 50(10)72.

- Sofos, J.N. y Busta, F.F. (1980). Alternatives to the use of nitrate as an antibotulinal agent. *Food Technol.* 34(5):244.
- Sommer, H. y Meyer, K.F. (1937). Paralytic shellfish poisoning. *Arch. Path.* 24:560.
- Sommer Kamp, B. y Hesser, M. (1990). Fat substitute update. *Food Technol.* 44(3):92.
- Sosulsky, F.; Chakraborty, P. y Humberto, E.S. (1978). Legume based imitation and blended milk products. *Can. Inst. Food Sci. Technol. J.* 2(3):117.
- Sosulsky, F. y Mahmoud, R.M. (1979). Effects of proteins supplements on carbonyl compounds and flavor in bread. 56(6):533.
- Sosulsky, F. y Youngs, C.G. (1979). Yield and functional properties of air classified protein and starch fractions from eight legume flour. *J. Am. Oil Chemists' Soc.* 56:292.
- Sotelo, A. (1981). Leguminosas silvestres, reserva de proteínas para la alimentación del futuro. *Inf. Cientif. Tecnol.* 3 (54), 28-32
- Sotelo, A., Lucas, B., Blanc, F. and Giral, F. (1986). Chemical composition of seeds *Gliricidia sepium*. *Nutr. Rep. Int.* 34 (3), 315-322.
- Sotelo, A., Lucas, B., Uvalle, A. and Giral, F. (1980). Chemical composition and toxic factors content of sixteen leguminous seeds (II). *Quart. J. Crude Drug Res.* 18 (1), 9-16.
- Sotelo, A., Soto, M., Lucas, B. and Giral, F. (1993). Comparative studies of the alkaloidal composition of two Mexican *Erythrina* species and nutritive value of the destoxified seeds. *J. Agric. Food Chem.* 41, 2340-2343.
- Sotelo, A., Uvalle, A., Lucas, B. y De la Vega, A. (1985). Composición química y aspectos toxicológicos de siete variedades de frijoles cultivados en el estado de Chiapas. *Tecnol. Aliment.* 20 (6), 18-25.
- Sotheeswaran, S. (1998). Screening for saponins using the blood hemolysis test. *J. Chem. Educ.* 65 (2) 161-162.
- Speroni, J.J.; Sastry, S.K. y Beelman, R.B. (1985). Thermal degradation kinetics of agaritine in model systems and agaritine retention in canned mushrooms. *J. Food Sci.* 50(5):1306.
- Splitter, T.M. y Feeder, W.A. (1979). A study of soil contamination and plant lead uptake in Boston urban gardens. *Commun. Soil Sci. Plant Anal* 10(9):1195.
- Staff report (1996). Thaumatin. *Food Technol.* 50 (1) 74.
- Stahr, H.M.; Ross, P.F. y Obioha, W. (1981). Some mycotoxin levels in farm stored corn. *J. Agric. Food Chem.* 29(1):207.
- Stanislaus, J.; Smolenski, A.; Kinghorns, D. y Baladrin, M. (1981). Toxic constituents of legume forage plants. *Economic Botany* 35(3):321-355.
- Steelman, D. (1996). Darkling Beetles are Costly Pests. *Poultry Digest* 55(10):22
- Stillmark, H. (1969). *Arch. Pharmakol. Inst. Dorpat* 3, 59. Jaffe W. 1980. Hemagglutinins (lectins). Cap. 3 Toxic constituents of plant foodstuffs. Liener, I.E. (Ed.). Acad. Press, New York.
- Stoloff, L. (1979). The three eras of fungal toxin research. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 56:784.

Stoloff, L. y Troger, W. (1965). Recommended decontamination procedures for aflatoxin. J. Amer. Oil Chem. Soc. 48(3):681.

Strong, F. M. (1956). Latyrism and Odoratism. Nutr. Rev. 14 (3), 65-67

Su, H.C.F. y Horvat, R. (1981). Isolation, identification and insecticidal properties of *Piper nigrum* amides. J. Agric. Food Chem. 29(1):115.

Stubblefield, R.D. (1979). The rapid determination of aflatoxins M₁ in dairy products. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):800.

Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente. (1981). La contaminación en el Valle de México. Información Científica y Tecnológica. CONACYT. 3(49):4.

Sugimura, T. y Nagao. (1979). Mutagenic factors in cooked foods. CRC. Critical Reviews in Toxicology. p. 189-209.

Sullivan, G. (1981). Examination of mexican vanilla extracts for coumarin adulteration. Part II. Vet. Hum. Tox. 23(3):161.

Sullivan, G. (1981). Examination of mexican vanilla extracts for coumarin adulteration. Part III. Quantitative determination of coumarin. Vet. Hum. Tox. 23(4):249.

Sullivan, G. (1982). Occurrence of Umbelliferone in the seeds of *Dispteryx odorata (Ambl) willd.* J. Agric. Food Chem. 30, 609.

Sych, J. Lacroix, C. Adamounou, L.T. y Castaigne, F. (1990). Cryoprotective effect of lactitol, palatinil and polydextrose on cod surimi frozen storage. J. Food. Sci. 55(2):356.

Syuto, B. y Kubo, S. (1981). Separation of characterization of heavy and light chains from *Clostridium botulinum* type C. Toxin and their reconstitution. J. Biol. Chem. 256(8):3712.

Swientek, R.S. (1990). Diet, nutrition and health. Food Processing 51(3):30.

Takeda Chemical Industries (1989). Boletín informativo. Ribbotide Food Products Div. 12-10. Nihombashi 2-Chome Chuo-Ku, Tokio, Japan.

Takeguchi, C.A. (1983). Regulatory aspects of food irradiation. Food Technol. 37(2):44.

Tanaka, M.; Kimiagar, M.; Lee, T.C. y Chichester, C.O. (1977). Effect of Maillard reaction on the nutritional and Biochemical and chemical consequences of protein crosslinking. Plenum Pub. Co., New York.

Tannenbaum, S.R.; Fatt, D.; Young, V.R.; Land, P.D. y Bruce, W.R. (1978). Nitrate and nitrite formed by endogenous synthesis in the human intestine. Science 200, 1487-89.

Taylor, S.L. (1982) Mutagenesis vs. carcinogenesis. Food Technol. 36(3):65.

Taylor, S.L. (1985). Food allergies. Food Technol. 39(2):98.

Taylor, S.L. 1988. Marine toxins of microbial origin. Food Technol. 42(3):94.

Taylor, S. and Scalan (1989) Food Toxicology (a perspective on the relative risks). Marcel Dekker, Inc., N.Y.

Thaper, N.T.; Guenther, E.; Carlson, C.W. y Olson, O.E. (1970). Dietary selenium and arsenic addition to diets for chicken over a life cycle. *Poultry Sci.* 48(6):1968 CA:72:87513c.

Thayer, D.W. y Harlan, J.W. (1983). Status of the USDA food irradiation programs. *Food Technol.* 37(2):46.

Thompson, J., Morris, C. and Smith, I. (1969). New naturally occurring amino acids. *Ann. Rev. Biochem.* 38, 137-158.

Timbrell, J.A. (1985) *Principles of biochemical toxicology*. Taylor & Francis, Ltd. London.

Timm, R.M., (1983). *Prevention and Control of Wildlife Damage*. Cooperative Extension Service, University of Nebraska, Lincoln, p. 660.

Toms, G. (1971). Phytohaegglutinins. In: *Chemotaxonomy of the Leguminosae*. Harborne, J., Boutler, D. and Turner, B. (Eds.). Academic Press, Inc., pp. 367- 462, N. Y.

Toufexis, A. (1985). Tossing sulfites out of salads. *Time* Oct. 14. 126(15):46.

Tranter, H., Modi, N. and Hambleton, P. (1987). New quality control methods: detecting bacterial toxins in food. In: *Natural toxicants in food (progress and prospects)*. Watson, D. (Ed.). Ellis Horwood, pp. 169-220, Chichester

Trucksess, M.W.; Stoloff, L.; Pons, W.A.; Curullu, A.F.; Lee, L.J. y Franz, A.O. (1977). Thin layer chromatography determination of aflatoxin B1 in eggs. *J. AOAC.* 60(4):795.

Truman, L.C; Bennet, G.W. y Butts, W.L.; 1976; *Scientific Guide to Pest Control Operations*; Harvest Publishing Co., Cleveland, Ohio.

Tsuki, K. (1983). Low dose cobalt 60 irradiation for reduction of microbial contamination in raw materials for animal health. *Food Technol.* 37(2):48.

Ulloa-Sosa, M. y Schroeder, H.W. (1969). Note of aflatoxin decomposition in the process of making tortillas from corn. *Cereal Chem.* 46(4):397.

United States Department of Agriculture. (1979). *Stored Grain Insects*. Agriculture Handbook No. 500.

Urbain, W.M. (1986). *Food irradiation*. Academic Press Inc. Orlando. Florida, E.U.A.

Vahabzadeh, F.; Collinge, S.K.; Cornforth, D.P.; Mahoney, A.W. y Post, F.I. (1983). Evaluation of iron binding compounds as inhibitors of gas and toxin production by *Clostridium botulinum* in ground pork. *J. Food Sci.* 48(5):1445.

Valderrama, L.R.; Rogel, M.L.; Juárez, M.R.; Valle Vega, P.; Palma, J.; Pablos, L. (1988). Resumen. Relación entre el consumo de sacarosa e incidencia de caries. XXIV Congreso de Química Pura y Aplicada. Qro, México. *Rev. Soc. Quím. de México.* 32(5):154.

Valle-Vega, P. (1982). Toxicidad bioquímica en alimentos. Cuadernos de Postgrado 4. Facultad de Química, División de Estudios de Postgrado. Departamento de Alimentos, U.N.A.M., México, D.F.

Valle-Vega, P. y López, C.A. (1982). Determinación de plomo en cebolla y lechuga consumidos en el Distrito Federal. *Technol. Aliment. (Méx.)* 18(4):4.

Valle-Vega, P. (1985). El lado tóxico de los alimentos. *Inf. Científica y Tecnológica* 7(100):5.

Van den Bosh. (1979). The pesticide conspiracy. *Environment* 21(4):12.

Van der Poel, T., Van Zuilichem, D. and Van Oort, M. (1990). Thermal inactivation of lectins and trypsin inhibitor activity during steam processing of dry beans (*Phaseolus vulgaris*) and effects on protein quality. *J.Sci. food Agric.* 53, 215-229.

VanEtten, C., McGregor, C. and Daxenbichler, M. (1974). Glucosinolate determination in cruciferous seeds and meals by measurement of enzymatically release glucose. *J. Agric. Food Chem.* 22 (3), 483-487

Van Etten, C. and Wolff, I. (1973). Natural sulfur compounds. In: Toxicants occurring naturally in food. Committee on Food Protection (Ed.) National Academy of Sciences, pp. 210-234, Washington, D.C. .

Vargas Quezada, N.; Gonzalez, E.; Nieto Villalobos, Z. y Valle Vega, P. (1996). Colorantes usados en Productos Alimenticios que se comercializan sin Marca y que se expenden en Escuelas Primarias y Parques del Distrito Federal. *Tecnol Aliem. Mex.* 31(3)10.

Vásquez García, L. y Villalobos, A. (1971). Zoología del Phylum Artropoda. Nueva Editorial Interamericana, México D.F.

Vázquez, A.W. (1961). Structure and Identification of Common Food Contaminating Hairs; *Jour. Assoc. of Official Analytical Chemists*, 44,(4)10.

Velasco, J. (1972). Detection of aflatoxin using small columns of florisil. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 49:141.

Velasco, J. y Whitten, M.E. (1983). Evaluation of florisil tubes in detection of aflatoxin. *J. Amer Oil Chem. Soc.* 50:120.

Velasco Said, A. y Nava, R.I. (1988). Ratas y ratones domésticos. Métodos y alternativas para su control. Limusa. México, D.F.

Verma, S.A.; Hnda, K.; Misra, S.S. y Dewan, R.S. (1973). Dissipation of parathion residues from soybean. *J. Sci. Technol. Part B. Life Sci.* 10(2):90 Biol. Abs. 5517312.

Vesander, R.F.; Ciegler, A.; Jenn, A.H.; Rohwedder, W.K. y Weisleder, D. (1976) Coidentity of the refusal and emetic principle from *Fusarium* infested corn. *Appl. Environ. Microbiology* 31(2)280.

Vettorazzi, G. (1981) Handbook of international food regulatory toxicology. Vol. 2: Profiles. SP Medical & Scientific Books, N.Y.

Vidaurri - Gonzales, A. Valle Vega, P. y Nieto Villalobos, Z. (1988). Resumen. Aspectos físicos, químicos y toxicológicos de la grasa de cerdo sobrecalentada. *Rev. Soc. Quim. de Mex.* 35(5)154.

Vienna, VA. National Pest Control Association. (1979). Pest/pesticide survey. NPCA.

Von Borstel, R.W. (1983). Caffeine: Metabolism. *Food Technol.* 37(9):40.

Vose, J.R.; Basterraches, M.J.; Gorin, P.A.J.; Finlayson, A.J. y Youngs, C.G. (1976). Air classification of field peas and horsebean flours. *Cer. Chem.* 53:928.

Wade, N. (1981). Yellow rain and the cloud of chemical war. *Science* 214(4524):1008.

- Wagner, H, Blatt, S. and Zgainski, E. (1984). Plant drug analysis (A thin layer cromatography atlas). Spring-Verlag, pp. 225- 233, Berlin.
- Waldbott, G.L. (1973). Health effect of environmental pollutants. The C.V. Mosby Co., St. Louis, U.S.A.
- Waller, G.D. y Baker, R.J. (1979). Effect of dimethoate of honey bee colonies. J. Econ. Entomol. 72:549.
- Waller, G.D.; Baker, R.J. y Martin, J.H. (1979). Effects of dimethoate on honey bee foraging. Chemosphera No. 7, p. 461-463. Pergamon Press Ltd., U.K.
- Walter, L.C. y Serbia, G.W. (1991). Safety aspects of frying fats and oils. Food. Technol. 45(2):84.
- Warner-Jenkinson Company, (1990). Boletín Informativo, Warner Jenkinson Company, Carretera Mexico-Toluca Km. 52.5, Lerma, Edo. de México, 55, p. 23.
- Watson, D.H. (1987) Natural Toxicants in foods (progress and prospects). Ellis Horwood, Ltd., Chichester.
- Weder, J. K. (1981). Protease inhibitors in the *Leguminosae*. In: Advances in legume systematics. Polhill, R. and Raven, P. (Eds.) Royal Botanic Garden Kew, pp. 533-560 England .
- Wekell, J.C.; Teeny, F.M.; Gauglitz, E.J.; Hathorn, L. y Spinelli, J. (1983). Implications in fish and shellfish. Food Technol. 37(9):51.
- Weppelman, R.M.; Long, R.A.; Vna Iderstine, A.; Taylor, J.E.; Tomas, R.L.; Peterson, L. y Olson, G. (1980). Antifertility effects of dithiocarbamate in laying hens. Biol. Reprod. 23(1):40.
- Whitaker, T.B.; Dickens, J.W. y Monroe, R.J. (1979). Variability associated with testing corn for aflatoxin. J. Amer. Oil Chem. Soc. 56(9):789.
- Whitaker, R.J. y Evans, D. A. (1987). Plant Biotechnol and the production of Flavor compounds. Food Technol. 41,86-101.
- Whitaker, J.R. and Feeney R. E. (1973). Enzyme inhibitors in food. In: Toxicants occurrring naturally in food. Committe on Food Protection (Ed.) National Academy of Sciences, pp. 276-298, Washington, D.C.
- White, J.W (1981) Natural honey toxicants Bee World 62(1)23-28, (1981).
- White, W.K. (1983). Toxic Honeys. In: The toxicants occurring naturally in foods. Committee on Food Protection. National Academy of Science. Washington, D.C. p. 495.
- Whitehouse Ch. S., Pérez Gil, R.F. y López, M.Y. (1983). Efecto de diversos tratamientos térmicos sobre el contenido de mimosina presente en *Leucaena leucocephala*. Technol. Aliment. (Méx.), 18(3):4.
- Withers, P. and O'donnell, F. (1994). The response of double-low winter oilseed rape to fertiliser sulphur. J. Sci. Food Agric. 66, 93-101.
- Whitmore, D.A. Lycasin. (1983). Confectionery production. May 269.
- Williams, R.T. (1974) Interspecies variations in the metabolism of xenobiotics. Biochem. Soc. Trans. 2, 359-370.

Williams, P. and Burson, J. (1985) Industrial toxicology (safety and health applications in workplace). Van Nostrand Reinhold, N.Y.

Willis, E.R., G.R. Riser and L.M. Roth. (1958). Observations on reproductions and development in cockroaches. *Ann.Ent.Soc. Am.* 51(1): 53-59.

Wilson, D.M.; Wilson, W.W.; Millian, W.W. y Widstron, N.W. (1979). Field aflatoxin contamination of corn in South Georgia. *J. Amer Oil Chem. Soc.* 56(9):798.

Wogan, G.N. (1969). Metabolism and biochemical effects of aflatoxins. Aflatoxins scientific background. Goldblatt L.A. Academic Press, New York.

Wogan, G.N. (1979). Antinutritional and Toxic Substances: Naturally Occurring and Accidental Contaminants. En: Tannenbaum S.R. (Ed.) *Nutritional and Safety Aspects of Food Processing*. Marcel Dekker Inc., New York. 265-294.

Wogan, G.N. y Busby, W.F. (1980). Naturally Occurring Carcinogens in Toxic Constituents of Plant Food Stuffs. Liener I.E. (Ed.) Academic Press, New York.

Wolf, I.A.; Raper, N.R. y Rosenthal, J.C. USDA (1983). Activities in relation to the sodium issue. *Food Technol.* 37(9):59.

Wolff, I.A. y Wasserman, A.E. (1972). Nitrates, nitrites and nitrosamines. *Science* 177(4043):15.

Woodburn, M.J. y Morita, T.N. (1978). Staphylococcal enterotoxin and nuclease production in foams. *J. Food Sci.* 43(5):1628.

Woodborn, M.J.; Somers, E.; Rodríguez, J. y Schantz, E.J. (1979). Heat inactivation rates of botulinum toxins A, B, E and F in some foods and buffers. *J. Food Sci.* 44(6):1658.

Woolford, A.L. y Scharz, E.J. (1978). Heat inactivation of botulinum toxin type A in some foods after frozen storage. *J. Food Sci.* 43(3):622.

World Health Organization (1977). Environmental Health Criteria 3, Lead. United Nations Environment Program. World Health Organization. Ginebra.

World Health Organization (1977). Wholesomeness of irradiated food. tech. Rep. Series 604. FAO. Food and Nutrition Series 6. Ginebra, Suiza.

World Health Organization (1981). Wholesomeness of irradiated food. Report of a joint FAO/IAEA/WHO Expert Committee, Ginebra 27 Octubre al 3 de Noviembre 1980. WHO. Tech. Rep. Series 659. Ginebra, Suiza.

World Report (1989). Sat Institute. Questions Sodium - hypertension link. *Food Engineering Int'L*. December, pag. 15 y 20.

Wright, F.C.; Riner, J.C. y Younger, R.L. (1972). Residues in chickens given DDT. *J. Agric Food Chem.* 20(1):17.

Yeoh, H. and Tan, C. (1994). Determination of limarine in cassava using enzyme-sensitised microcentrifuge tubes. *J. Sci. Food Agric.* 66, 31-33.

Younathan, M.T. y Mc. Williams, D.C. (1985). Hematological status of rats fed oxidized beef lipids. *J. Food Sci.* 50(5).

Yufera, E.P. y Carrasco Dorrien J.M. (1980). Química Agrícola II. Plaguicidas y fitorreguladores. Ed. Alhambra, España.

Zabik, M.E. y Dugan, L.R. (1971). Location of lindane, dieldrin and DDT compounds in eggs. J. Agric. Food Chem. 19(5):904.

Zettler, J. L. y Redlinger, L.M., 1975 Insect Management for Storage and Processing. The Procter and Gamble Co. Cincinnati, Ohio / American Association of Cereal Chemists.

Zim, H.S. y Gabrielson, I.N. 1956. Birds. A Guide to the most familiar American Birds. Golden Press. New York. EUA. le Flies (Diptera: *Muscidae*). J. Econ. Entomol. 82 (2)535.