


LICENCIATURA: VETERINARIA
DEPARTAMENTO: CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS
UNIVERSIDAD: MURCIA
CURSO 2011/12
ASIGNATURA: TOXICOLOGÍA

TEMAS 37 AL 42

**TOXICOLOGÍA DE MEDICAMENTOS
Y DE RESIDUOS EN ALIMENTOS**

Este documento se ha publicado electrónicamente en DIGITUM (Universidad de Murcia) bajo una licencia Creative Commons: Attribution-Noncommercial-ShareAlike 3.0 Unported



DR. ANTONIO JUAN GARCÍA FERNÁNDEZ
Catedrático de Toxicología

1

TEMAS 37-39

**TOXICOLOGÍA DE
MEDICAMENTOS**

Antonio Juan García Fernández

2

**ASPECTOS
TOXICOLÓGICOS DE LOS
MEDICAMENTOS**

➤ **CLÍNICOS:**

- Efectos no deseados por su uso en la terapéutica humana y veterinaria
- Efectos no deseados por su uso con fines zootécnicos

➤ **ALIMENTARIOS**

- Efectos no deseados de la presencia de residuos de medicamentos en productos alimenticios de origen animal (temas 40-42)

➤ **AMBIENTALES**

- Efectos no deseados por la presencia de medicamentos en el medio ambiente con especial interés en los ecosistemas acuáticos

3

Toxicología clínica de medicamentos

- Se ocupa del efecto nocivo de las sustancias químicas usadas como tales por indicación del médico/veterinario o por automedicación (humanos) o ingestión accidental (animales).
- El empleo terapéutico de medicamentos puede producir efectos colaterales o indeseables que llamamos iatrogénicos.

4

Efectos clínicos nocivos de los medicamentos

- Intencionados
 - Suicidios
 - Adicciones
- No intencionados
 - Accidentes
 - Errores de medicación
 - Reacciones adversas

Eventos Adversos a Medicamentos

5

Efectos adversos más frecuentes de los principios activos más consumidos

Paracetamol: Hepatotoxicidad aguda por sobredosis

Aspirina: hemorragias digestivas y problemas gastrointestinales

Omeprazol: Cefalea y diarrea

Ibuprofeno/diclofenaco: hemorragias digestivas y problemas gastrointestinales. Alteraciones renales en enfermos crónicos.

Amoxicilina: diarrea, hipersensibilidad, resistencias.

Metamizol: Agranulocitosis

Ranitidina: Confusión mental y alteraciones del comportamiento.

Benzodiacepinas (lorazepam, alprazolam, bromazepam, clorazepato): sedación, alteraciones cognitivas. Adicción, síndrome de abstinencia.

IECA (enalapril, captopril): tos, hiperpotasemia, angioedema.

Salbutamol: taquicardia, excitabilidad, temblor.

Budesonida: localmente candidiasis y disfonía.

Insulina: hipoglucemia.

Amlodipino: edema de piernas, hipotensión postural, cefalea.

6

Reacción adversa a medicamentos (RAM)

Cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de la dosis usualmente empleada en el individuo para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.

La reacción adversa más seria es la
TOXICIDAD GENERALIZADA

Los principalmente involucrados:

- ✓ Agentes antiinfecciosos
- ✓ Anticonvulsivantes
- ✓ Anticoagulantes
- ✓ Antipsicóticos
- ✓ Antidepresivos
- ✓ Antineoplásicos e inmunomoduladores
- ✓ Antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs)

Clasificación de las RAM

Tipo A (aumentados) Reacciones predecibles por el efecto farmacológico. Existe relación Dosis-Efecto.

Tipo B (idiosincráticas) No son predecibles los efectos y no hay relación D-E.

Tipo C (químicas) Reacciones predecibles por la estructura química

Tipo D (retardadas) Carcinogénesis y teratogénesis

Tipo E (finalizado el tratamiento) Tras la supresión del tratamiento

Clasificación de las RAM

Tipo A (aumentados)

- Efecto exagerado del medicamento dentro de su espectro de acción
- Reacciones predecibles por el efecto farmacológico.
- 80% de las RAM
- Existe relación directa Dosis-Efecto.
- Desaparecen con la disminución o supresión de la dosis
- Raramente son letales
- Fácilmente evitables
- Ejemplos: hipoglucemia por fármacos antidiabéticos, somnolencia por ansiolíticos.

9

Clasificación de las RAM

Tipo B (idiosincráticas)

- No son predecibles los efectos, ni en fase preclínica ni clínica.
- Menos comunes que las de tipo A, pero más peligrosas, incluso letales.
- No hay relación D-E.
- Puede inducir tolerancia.
- Dependientes del individuo.
- Muchas veces con componente inmunológico.

10

Clasificación de las RAM

Tipo C (químicas)

- Reacciones predecibles por la estructura química del fármaco o su metabolito.
- Ejemplo: N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), metabolito del paracetamol, es responsable de la hepatotoxicidad por sobredosis.

11

Clasificación de las RAM

Tipo D (retardadas)

- Reacciones a largo plazo con resultado de cáncer o teratogénesis.
- Se evalúan en la fase preclínica.

Tipo E (tras finalizar el tratamiento)

- Se desarrollan tras la finalización del tratamiento.
- El receptor se adapta durante la exposición crónica.

12

CONSECUENCIAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS

R.A.M. leve: de poca importancia y corta duración. No afecta a la vida del paciente. Ej. diarreas, sequedad de boca, ardor, etc.

R.A.M. moderada: cuando la RAM puede ser incapacitante. Ej. absentismo laboral-hepatitis.

R.A.M. grave: cuando amenaza la vida del paciente. Ej. Shock anafiláctico, necrosis hepática, etc.

R.A.M. mortales: causa de la muerte del paciente

13

Metabolismo de fármacos y toxicidad

- **Bioactivación:** primer escalón de la toxicidad de químicos
- **Conjugación** con proteínas, sulfatos, ácido glucurónico, etc.
- Citocromo P450
- Ej. hepatotoxicidad y nefrotoxicidad del paracetamol, mielotoxicidad del benceno.
- Células blancas de médula, renales, pulmonares y del sistema nervioso son susceptibles a metabolitos tóxicos.

14

Metabolismo de fármacos e hipersensibilidad

Hapteno. Unión covalente del fármaco (o su metabolito) a proteínas de alto peso molecular

El conjugado fármaco-proteína estimula la respuesta inmune gracias a señales y factores estimulantes

UNIÓN A PROTEÍNA:

- Reacción química directa
- Metabolitos electrofílicos reaccionando con grupos nucleofílicos.

Ej. penicilinas, anticancerígenos, etc.

15

Relación causa-efecto en las RAM

¿Existe asociación causal entre el efecto indeseable y el fármaco?

- Frecuentemente, reacciones inespecíficas.
- Frecuentemente, administraciones combinadas con otros.
- Dificultad de distinguir con efectos de la enfermedad.

CRITERIOS DE ALGORITMOS:

- Relación temporal de la sospecha fármaco-reacción adversa
- Mejoría tras la supresión del tratamiento.
- Recurrencia tras administrar nuevamente el fármaco
- Falta de efecto confuso con la enfermedad.

16

R.A.M. (Antibióticos)

Beta-lactámicos:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Náuseas y vómitos
- Diarrea

Quinolonas:

- Náuseas y vómitos (1-15%)
- Fotosensibilidad (1%)
- Toxicidad del SNC (cefalea, convulsiones, agitación) (2-8%)
- Arritmias

Aminoglucósidos:

- Nefrotoxicidad (5-25%)
- Ototoxicidad (1-15%)

Glucopéptidos:

- Fiebre, escalofríos, flebitis y síndrome del mal rojo (10%)
- Hipersensibilidad (3%)

Sulfamidas:

- Hipersensibilidad (2-5%)
- Alteraciones hematopoyéticas,
- Anemia aplásica

17

PROBLEMAS ASOCIADOS A RESIDUOS ANTIBACTERIANOS

- No solo actúan sobre bacterias causantes de enfermedad
- Selección gradual bacteriana
- Disminución de la actividad del medicamento
- Persistencia en diferentes tejidos del animal
- Acumulación en residuos ganaderos (estiércol, purín, gallinaza)

18

PROBLEMAS DE RESIDUOS ANTIBACTERIANOS

- Resistencia a los antibióticos (animales y humanos)
- Resistencia cruzada
- Peligro para la salud humana
- Reacciones alérgicas
- Toxicidad
- Industria (embutidos, fermentación de quesos...)

19

FARMACOVIGILANCIA

- Evalúa la seguridad de los medicamentos veterinarios
- Debe comunicar todas las reacciones adversas (Sospecha)
- Tiempos de espera
- Medioambientales
- Comunicar en formulario europeo
- Toda información posible
- Disponible en la AEMPS y www.agemed.es

20

MEDICAMENTOS EN EL AMBIENTE

La contaminación de la tierra, el agua y el aire que presentan residuos de fármacos está entre las prioridades medioambientales de la Unión Europea.

Niveles de intervención europea:

- Investigación y producción
- Directivas europeas
- Interés público
- Prescripciones a pacientes
- Uso y eliminación

21

CONSENSO SOBRE LOS FÁRMACOS EN EL AMBIENTE

- Los fármacos plantean problemas medioambientales
- Los fármacos deberían ser menos persistentes
- Los fármacos deben clasificarse basados en la evaluación de riesgos, incluido el ambiental.
- Etiquetar los fármacos con iconos.
- Informar a los consumidores de la importancia de devolver los fármacos no usados a la farmacia.
- Mejorar el conocimiento de los problemas ecotoxicológicos de los fármacos.

22

CONOCIMIENTO SOBRE LOS FÁRMACOS EN EL AMBIENTE

Considerar la **PERSISTENCIA**, **BIOACUMULACIÓN** y **TOXICIDAD** para organismos acuáticos

Calcular el índice PBT

BIODEGRADABILIDAD
OECD test 301

BIOACUMULACIÓN
OECD test 107 o 117

TOXICIDAD en tres niveles tróficos
PECES DAFNIAS ALGAS
OECD 203, 202, 201

En ausencia de datos → El peor escenario posible

23

CONSEJOS SOBRE FÁRMACOS Y AMBIENTE

- A igualdad de eficacia, seguridad y precio prescribir el de menor riesgo ambiental.
- Informar a los clientes a los que se les prescriben estrógenos para que no los eliminen por los desagües.
- No prescribir más de lo que puede ser usado para la terapia.

24

TEMA 40

- **RIESGOS PARA LA SALUD HUMANA DE RESIDUOS VEHICULADOS POR LOS ALIMENTOS.** Tipos de residuos: medicamentos, contaminantes y aditivos.
- Bases toxicológicas y legales para asegurar la inocuidad de los fármacos y aditivos. **EVALUACIÓN DE RIESGOS:** Ingesta Diaria Admisible, Tolerancia y Establecimiento de los plazos de espera o retirada.

Antonio Juan García Fernández

RESIDUOS:

Pequeñas cantidades de ciertas sustancias químicas o de sus metabolitos, y de elementos químicos, que se encuentran ocasionalmente en los alimentos, siendo extraños a su composición natural o que exceden a la concentración normal, que no fueron añadidos intencionadamente a este alimento y que pueden resultar nocivos para la salud.

Residuos químicos en producción animal:

Sustancias nocivas, tóxicas y peligrosas que se pueden encontrar en el organismo de los animales vivos y en los alimentos de origen animal (carne, despojos y subproductos, huevos, leche) que son generados por la **alimentación animal**, por la **contaminación ambiental**, por la **terapéutica veterinaria**, por la administración de sustancias con **fines zootécnicos** o bien administrados con la intención del **engorde ilegal** de los animales.

27

Residuos

El residuo de sustancias de acción farmacológica, de sus productos de transformación y de otras sustancias que se transmitan a los productos animales y puedan resultar nocivos para la salud humana. (RD 1749/1998)

- **Sustancias inorgánicas**
- **Sustancias orgánicas:**
 - Plaguicidas
 - Dioxinas, PCBs, dibenzofuranos
 - Medicamentos veterinarios
 - Plásticos

Contaminantes químicos. residuos (legislación I)

▪ **Directiva 86/469**, relativa a la investigación de **residuos en los animales y carnes frescas**.

▪ **Real Decreto 1269/1989**, de 20 de octubre, por el que se aprueba el **PNIR en los animales y carnes frescas**.

▪ **Directiva 96/23/CE del Consejo**, de 29 de abril de 1996, relativa a las **medidas de control** aplicables respecto de determinadas sustancias y sus residuos **en los animales vivos y sus productos** y por la que se derogan las directivas 85/358/CEE y 86/469/CEE y las decisiones 89/187/CEE y 91/664/CEE.

▪ **Real Decreto 1749/1998**, de 31 de julio, por el que se establecen las **medidas de control** aplicables a determinadas sustancias y sus residuos **en los animales vivos y sus productos**.

Contaminantes químicos. residuos (legislación II)

RD 1373/97. Prohíbe la utilización de determinadas sustancias de acción hormonal, tireostático y sustancias b-agonistas en la cría del ganado.

RD 569/90, que **fija los límites máximos** de residuos de **plaguicidas** en productos de origen animal.

Reglamento 2377/90, que establece un procedimiento comunitario de fijación de **contenidos máximos** de residuos de **medicamentos veterinarios** en alimentos de origen animal.

Reglamento 466/91, establece **límites máximos** de contaminantes en alimentos (**nitratos, micotoxinas, metales Pb-Cd-Hg**)

OBJETIVOS

Garantizar la Salud y Bienestar Animal.

Prevenir problemas de Salud Pública.

Evitar fraudes.

Evitar barreras comerciales.

31

CLASIFICACION DE LOS RESIDUOS RD 1749/1998:

• **Grupo A: Sustancias con efecto anabolizante y Sustancias no autorizadas**

- 1. Promotores del crecimiento (Estilbenos y derivados)
- 2. Agentes Antitiroideos
- 3. Esteroides
- 4. Lactonas del ácido resorcílico (incluido Zeranol)

32

CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS RD 1749/1998:

• **Grupo B: Medicamentos Veterinarios y Contaminantes**

- 1. Sustancias Antibacterianas, incluidas las Sulfamidas y Quinolonas
- 2. Medicamentos Veterinarios
- 3. Otras sustancias y Contaminantes Medioambientales

• **Grupo B: Medicamentos Veterinarios y Contaminantes:**

- **1. Sustancias Antibacterianas**, incluidas Sulfamidas y Quinolonas
- **2. Medicamentos Veterinarios**
 - Antihelmínticos, anticoccidianos (incluidos nitroimidazoles), carbamatos y piretroides, tranquilizantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINS), otras sustancias con acción farmacológica.
- **3. Otras sustancias y Contaminantes Medioambientales**
 - Compuestos organoclorados, incluidos PCBs y dioxinas
 - Compuestos organofosforados
 - Elementos químicos

TIREOSTÁTICOS

Grupo A

- Degeneración y atrofia de glándula tiroides → hipotiroidismo → descenso del metabolismo basal y de la diuresis.

Usados al final del engorde → retención de líquidos → fraude.

Se acumula en tiroides y se elimina por orina y leche.

35

Efectos del uso

TIREOSTÁTICOS

↓ metabolismo basal

↓ ritmo cardiaco

↓ diuresis

Alteración de la Reproducción: impotencia, infertilidad

Alteraciones del SNC: somnolencia, ↓ reflejos, ↓ actividad nerviosa, etc.

Alteración Músculo-esqueléticas: dolor, debilidad

Alteraciones Oculares: edemas

36

Efectos tóxicos de tireostáticos

Reacción de hipersensibilidad:

Manifestaciones cutáneas: erupciones,
pigmentaciones, alopecias, edemas.

Trastornos hemáticos: agranulocitosis

Otros trastornos:

Fiebre

Hepatitis

Dolor articular

37

HORMONAS

Grupo A

Prohibido su uso como promotor de crecimiento
en toda la UE

Riesgo de efectos cancerígenos o de
mutagenicidad

No se conocen dosis para inducir o para estimular
crecimiento, pero dicho riesgo no es asumido
por autoridades de UE

38

Excepciones a la prohibición:

Tratamientos terapéuticos

Con fines terapéuticos: 17 β -estradiol,
testosterona, progesterona y derivados

Identificación de los animales

Control veterinario.

Vía parenteral (excep. esponjas vaginales)

Sólo en reproductores

Control documental

39

M
O
N
A
S

M
O
N
A
S

Excepciones a la prohibición:

Tratamientos con fines zootécnicos:

Medicamentos veterinarios con efecto androgénico, estrogénico y gestágeno bajo control veterinario y registro (Ej: Sincronización del celo, trasplante de embriones, etc)

En acuicultura: inversión sexual

40

Concepto de anabolizante

OMS: Conjunto de sustancias capaces de mejorar el balance nitrogenado de los animales por un incremento de la biosíntesis proteica → incremento de masa muscular

Desde el punto de vista zootécnico: ↑ ganancia diaria y del índice de transformación. Depende de especie, raza, edad, duración tratamiento.

41

Anabolizante

Forma de administración: implantes.

Sustancias más frecuentemente detectadas:

- Acetato de medroxiprogesterona
- Benzoato de estradiol
- Estanozolol
- Estrona
- 17-β-19 nortestosterona

42

Acetato de medroxiprogesterona

Grupo A

Tromboflebitis, embolia pulmonar y cerebral, trombosis retinal, carcinomas uterinos.

También se ha observado, en monos, el desarrollo de nódulos mamarios en ocasiones metastásicos.

43

Benzoato de estradiol

Grupo A

Dolor mamario, ginecomastia y edema periférico.

Como carcinógeno, incrementa el riesgo de cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas. En hombre incrementa riesgo de cáncer de mama.

44

β -AGONISTAS

Grupo A

Compuestos de síntesis

Análogos a los mediadores nerviosos

Con afinidad por los receptores beta.

Destacan:

Clembuterol

Cimaterol

Ractopamina

Salbutamol

45

Grupo A

CLEMBUTEROL

Es el más polémico. Estructura similar a la adrenalina, a la cual mimetiza.

Produce relajación de la musculatura de fibra lisa.
Usado en medicina.

Cuando se usa fraudulentamente en el engorde de ganado se usa en dosis más altas que las terapéuticas, produce ↑ de masa muscular con ↓ de grasa corporal

46

CLEMBUTEROL

Efectos zootécnicos

↑ de músculo en 15%, ↓ grasa en 18%, en todas las especies, con poco coste adicional.

Modificación de la composición de la grasa (↑ ác. esteárico y linoleico)

Ambos efectos son deseables desde el punto de vista económico y de Salud Pública

Produce hipertrofia muscular: incremento de diámetro de fibras musculares glicolíticas tipo II → tercio posterior

47

CLEMBUTEROL

Efectos indeseables

Hipertrofia muscular + ↓ lipogénesis + ↑ lipólisis → ↓ terneza y ↑ dureza.

Alteraciones fisiopatológicas: disnea, agotamiento

↓ glucogénesis muscular → ↓ glucógeno → descenso del pH muscular posmortal poco pronunciado: ↑ carnes oscuras y de contaminaciones bacterianas

↓ grasa subcutánea → enfriamiento demasiado rápido → fenómeno de acortamiento por frío y endurecimiento

↑ incidencia de abscesos hepáticos y focos inflamatorios en riñones

48

**CLEMBU
TEROL**

Acumulación y Eliminación

Acumulación:
Ojo: 107 veces nivel plasmático
Hígado, bazo y riñones: 20-90 veces
Músculo: 3-15 veces

Eliminación
Orina
Pelo

49

**CLEMBU
TEROL**

Toxicidad

Múltiples episodios, sobre todo por consumo de **hígado de ternera**.

Nerviosismo, taquicardia, mareos, cefaleas, mialgias, vómitos, insomnio...

Incremento glucemia, con riesgo vital en menores de 6 años, en el 1º trimestre de embarazo y en personas con enfermedades coronarias o arritmias preexistentes.

50

Grupo B

Medicamento veterinario

Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en los animales que presente propiedades para **prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar** enfermedades o dolencias o para **modificar las funciones** corporales.

51

Residuos de medicamentos veterinarios:

Todas las sustancias farmacológicamente activas, ya sean principios activos, excipientes o productos de degradación y sus metabolitos, que permanezcan en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se les hubiera administrado el medicamento veterinario de que se trate.

52

ESTÁNDARES DE SEGURIDAD

- **ADI:** Consumo Diario Aceptable por el Humano
- **MRLs:** Límites Máximos de Residuos en productos de origen animal comestibles.
- **Tiempos de espera**

53

Tiempo de espera

Es el tiempo que debe de transcurrir entre la última aplicación del medicamento y el aprovechamiento del animal o de los alimentos obtenidos del animal tratado, con objeto de que **no existan residuos** de dicho medicamento en el alimento, o que dichos residuos se encuentren en proporción **inferior al límite máximo admitido** para dicho medicamento y alimento.

54

Evaluación de la toxicidad de aditivos alimentarios

DOSIS QUE CARECE DE EFECTO TÓXICO PARA LOS

ANIMALES: Dosis de una sustancia química que en los estudios de corta y larga duración , no haya causado un efecto tóxico significativo.

INGESTA DIARIA ADMISIBLE (IDA): Es la dosis diaria de una sustancia expresada en mg/kg de peso corporal que carece de riesgo apreciable.

Se calcula dividiendo la *dosis que carece de efecto tóxico* por el *factor de seguridad*.

55

Factor de seguridad

Considera:

Diferencias de susceptibilidades entre especies.

Diversidad entre los individuos, las diferencias en su estado de salud, nutrición, edad, etc.

Diferencia numérica de los animales sometidos a ensayo y la población humana expuesta al riesgo.

Dificultad de estimar las cantidades ingeridas por el hombre.

Posibilidad de una acción sinérgica de los aditivos.

56

INGESTA DIARIA ADMISIBLE

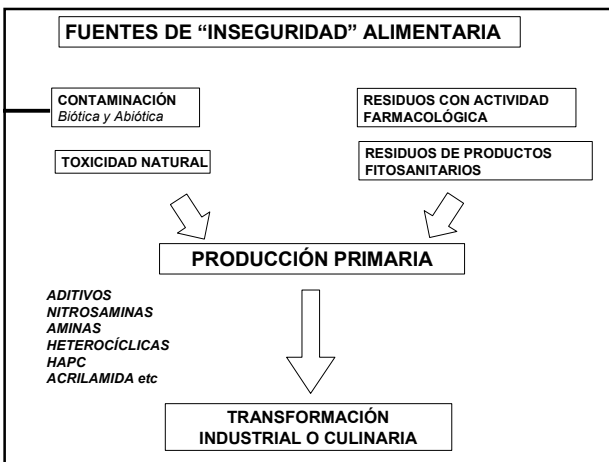
No representa un nivel de toxicidad, es un nivel de ingesta seguro.

Ha demostrado ser la mejor herramienta práctica para los legisladores, contribuyendo a la uniformidad de un sistema a nivel mundial para expresar la inocuidad de una sustancia en lo que respecta a la ingesta humana.

TEMA 41

CONTAMINACIÓN DE LOS ALIMENTOS

Antonio J. García Fernández



Algunas características diferenciales entre peligros bióticos y abióticos de los alimentos

<i>Peligros bióticos</i>	<i>Peligros abióticos</i>
Trastornos de tipo agudo. Los síntomas pueden tardar días o semanas, dependiendo del periodo de incubación del microorganismo responsable	Trastornos de tipo crónico. Los síntomas pueden tardar años en aparecer. Pueden darse accidentalmente problemas de tipo agudo, pero no son los característicos de los contaminantes abióticos
Pueden modificar el aspecto de los alimentos, debido a su multiplicación en ellos provocando el rechazo para el consumo	Presencia no detectable sensorialmente. Salvo excepciones no provocan el rechazo sensorial del alimento contaminado
Fácil detección analítica. La presencia de microorganismos en los alimentos es relativamente fácil de evidenciar con técnicas sencillas y económicas	Técnicas analíticas complejas. Para detectar los contaminantes abióticos se requieren técnicas complejas y sofisticadas que no están al alcance de todos los laboratorios de control
Métodos eficaces para evitar o controlar su presencia. La contaminación microbiana de los alimentos puede reducirse con los tratamientos de conservación habituales.	Difíciles de eliminar. En general, los contaminantes abióticos no pueden eliminarse de los alimentos una vez se han instaurado en ellos. Los tratamientos tecnológicos habituales no los destruyen.

Peligros Bióticos

Trastornos alimentarios de origen bacteriano

Intoxicaciones

Producción microbiana de toxina en el alimento, que es la responsable del proceso patológico

Infecciones

El microorganismo del alimento es el agente causal del proceso patológico

Toxi-infecciones alimentarias (TIA)

Combinación de ambos procesos.

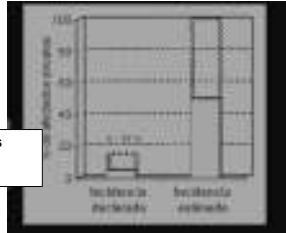
Toxi-infecciones alimentarias origen bacteriano

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

- Alta morbilidad
- Baja mortalidad

Repercusiones Económicas

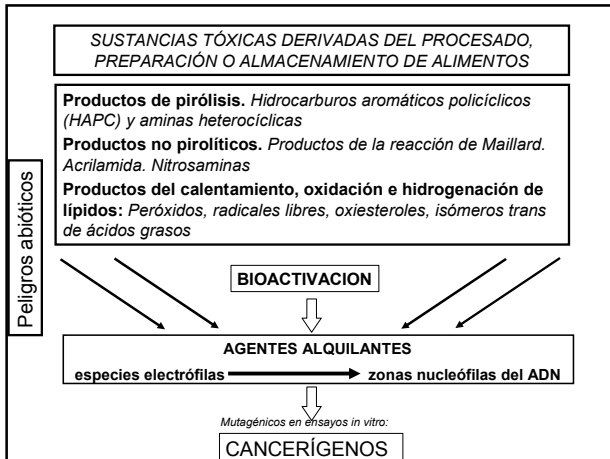
- Salud Pública
- Sector Productivo

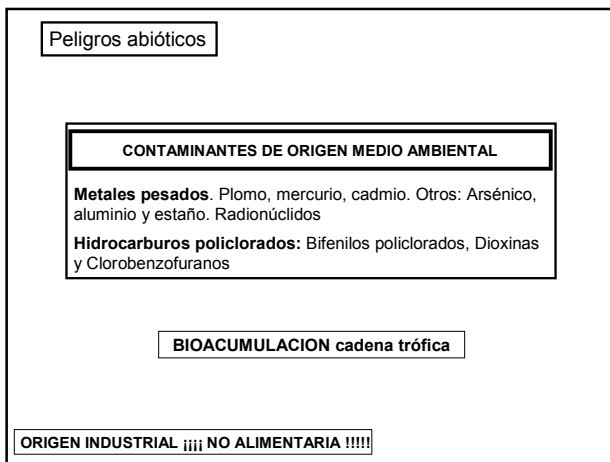


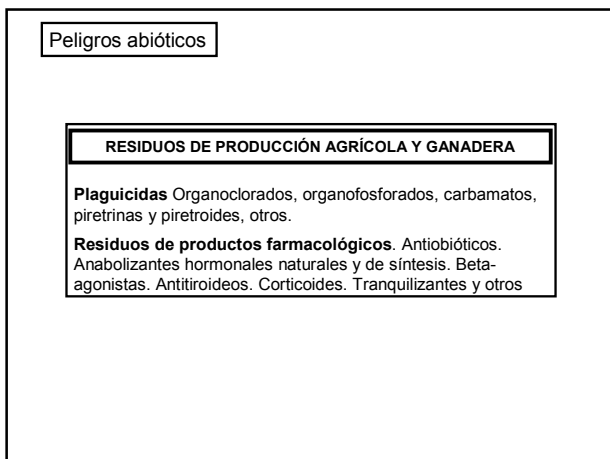
Peligros abióticos

TÓXICOS DE ORIGEN NATURAL, TOXINAS MARINAS Y FÚNGICAS.

- Sustancias antinutritivas. Inhibidores enzimáticos. Antivitaminas. Sustancias que interfieren en la biodisponibilidad de minerales
- Compuestos tóxicos de origen vegetal. Glucósidos cianogénicos. Inhibidores de la colinesterasa. Latirógenos. Glucósidos de las habas. Lectinas, etc.
- Biotoxinas marinas de efectos paralizantes, neurotóxicos y diarreicos
- Micotoxinas. Aflatoxinas, ocratoxinas y otras



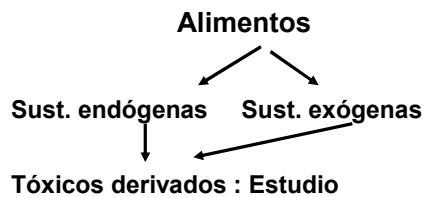




TEMA 42

**RIESGOS DEBIDOS A LA PRODUCCIÓN,
TRANSFORMACIÓN Y ELABORACIÓN DE
LOS ALIMENTOS.
NITROSAMINAS. TOXICIDAD DE GRASAS.
HIDROCARBUROS POLICÍCLICOS
AROMÁTICOS.**

Tóxico derivado



- Efectos directos
- Efectos por combinación

Los tóxicos derivados pueden clasificarse las categorías:

1. Compuestos pirorgánicos
 - Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
 - Aminas heterocíclicas, derivadas de aminoácidos.
 - Acroleína.
2. Compuestos no pirolíticos derivados de aminoácidos y azúcares
 - Melanoidinas
3. Compuestos formados por tratamiento alcalino de proteínas
 - Lisinoalanina
4. Compuestos producidos por degradación o reacción de contaminantes
 - Nitrosos y N-nitroso
5. Compuestos originados por el calentamiento y oxidación de grasas y aceites.

COMPUESTOS PIROORGÁNICOS

Se producen a temperaturas elevadas (300° C o superiores), en un proceso complejo inducido por el calor. Inicialmente se rompe la estructura molecular de compuestos orgánicos, hacia formas más simples, que son reactivos y que se combinan en otros más estables.

- Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- Aminas heterocíclicas.
- Acroleína.

70

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)

Se producen por la combustión incompleta de la materia orgánica, son constituyentes del alquitrán y están ampliamente distribuidos por el medio ambiente.

Hay dos fuentes de exposición a HAP a través de alimentos:

- a. Debido a deposición y absorción de estos compuestos a partir del aire contaminado: cereales, vegetales, frutas y semillas.
- a. La derivada de los tratamientos en la producción de alimentos, como ocurre en el tostado, ahumado y asado.

71

- La formación de los HAP está altamente influida por la temperatura.
- Se forman en un proceso complejo, de pirosíntesis a partir de moléculas orgánicas pequeñas liberadas.
- Los HAP están constituidos por 2 a 4 núcleos aromáticos.

72

HAP en alimentos

- Benzo (a) pireno
- Benzo (a) antraceno
- Dibenzo (a,h) antraceno
- Dibenzo (a,h) pireno
- Dibenzo (a,i) pireno
- Benzo (k) fluorantreno
- Benzo (b) fluorantreno

Enorme variedad: en el pescado ahumado hay más de 100 HAP diferentes.

73

Benzo (a) pireno ó 3,4 benzopireno

Del que se dispone de más datos toxicológicos.

Clasificado por la IARC como probable carcinógeno.

Indicador de la contaminación global por HAP.

Presente en:

- Alimentos asados y fritos, carnes y pescados a la brasa y a la parrilla.
- Alimentos ahumados: carnes, tocino, pescados.
- Alimentos tostados: pan, café, productos de repostería.
- Cereales, vegetales, bebidas, etc

74

Mecanismo de acción

Son potentes inductores enzimáticos.

HAP $\xrightarrow{\text{arilhidrocarburo oxidasa}}$ epóxidos electrofílicos

Reaccionan con grupos nucleofílicos (proteínas y ác. nucleicos)

\rightarrow mutagénesis, teratogénesis y cáncer

Epóxidos $\xrightarrow{\text{epóxido hidrataza}}$ dihidroles (poco tóxicos)

\downarrow
7-8 dihidroxibenzopireno

!!! CARCINÓGENO !!!

Principal efecto: CÁNCER

75

Efectos exposición crónica

Sistemas afectados	Efectos crónicos
Ojos	Fotosensibilidad e irritación
Respiratorio	Irritación con tos y bronquitis
Piel	Eritema, fotosensibilidad, irritaciones, lesiones acneiformes,
Hígado/ Riñón	Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad media
Genitourinario	Hematuria
Hematológico	Agranulocitosis, anemia, leucopenia
Reproducción	Disminución de la fertilidad

76

...y finalmente...

- Además de los HAP, existe un creciente interés por sus derivados nitrados en los alimentos, los nitro-HAP, los cuales están en cantidades bajas, pero algunos de ellos son potentes mutágenos y carcinógenos.
- Los límites legales se reflejan en el Reglamento 1881/2006, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios

77

Sección 6: Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Producto alimenticio	Contenido máximo (µg/kg peso húmedo)
6.2 Benceno(a)glicérol (%)	
6.2.1 Aceites y grasas (incluida la materia de origen animal) al consumo humano directo o a ser usados como ingrediente de los productos alimenticios	2,0
6.2.2 Carnes ahumadas y productos cárnicos ahumados	5,0
6.3 Carne de pescado ahumada y productos pesqueros ahumados (%) (%) (incluidos los moluscos frescos). El contenido máximo se aplica a los crustáceos ahumados, incluida la carne comestible congelada, así como la salada y el vapor de la langosta y de crustáceos similares de gran tamaño (Stomatopoda y Paludonidae)	5,0
6.3.4 Carne de pescado (%) (%), no ahumada	2,0
6.3.5 Crustáceos y moluscos, ahumados (%) El contenido máximo se aplica a los crustáceos, incluida la carne comestible congelada, así como la salada y el vapor de la langosta y de crustáceos similares de gran tamaño (Stomatopoda y Paludonidae)	5,0
6.3.6 Moluscos frescos (%)	10,0
6.3.7 Alimentos ahumados a base de cereales y almidones (incluido para lactancia y niños de corta edad) (%) (%)	3,0
6.3.8 Preparados para lactancia y preparados de continuación, incluido la leche para lactancia y la leche de continuación (%) (%)	3,0
6.3.9 Alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales (%) (%) (ajustado específicamente a los lactantes)	3,0

Aminas heterocíclicas

- Se forman al cocinar a 250° C o superiores alimentos ricos en proteínas, y son mutagénicas y carcinógenas.
- Todas las AH mutagénicas (21) son químicamente similares: compuestos de nitrógeno heterocíclico con grupos metilo y amino.
- Su concentración en alimentos es a niveles de traza, pero su poder mutagénico es muy grande.
- Necesitan una activación metabólica

79

<i>Amina heterocíclica</i>	<i>Alimento</i>
2-amino-3-metilimidazo quinolina (IQ)	Extractos de carne, pescados y carnes asados, bacon
2-amino-3,4-dimetilimidazo quinolina (MeIQ)	Extractos de carne, pescados y carnes asados
3-amino-1-metil-5H-pirido indol (Trp-p-2)	Sardina y ternera asada, pirolizados de caseína, albúmina, etc
2-amino-3-metil-a-carbolina (MeAaC)	Carnes y pescados, pirolizados de caseína, triptófano, albúmina, etc

80

Acroleína

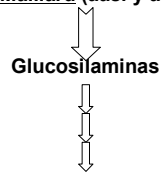
- Es un aldehído insaturado ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$) que se forma en la pirólisis de las grasas a partir de la glicerina, por ejemplo en las operaciones de fritura.
- Es de alta toxicidad: irritación de mucosas nasal, ocular y bronquial, así como hepatotóxico. No existen datos concluyentes sobre su carcinogenicidad en humanos.

81

COMPUESTOS NO PIROLÍTICOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS Y DE AZÚCARES

Algunos alimentos, al ser calentados, experimentan un ennegrecimiento y pérdida de sus propiedades nutritivas.

Reacción de Maillard (aas. y ald. azúcares)



82

⎵ Pérdida de nutrientes
⎵ Efectos tóxicos

- Sustancias premelanoidinas inhiben enzimas digestivos.
- Productos de la reacción de Maillard administrados a ratas preñadas reducen la ganancia de peso, un descenso en la supervivencia de los fetos y alteraciones en riñón e hígado.
- Los pigmentos formados son hepatotóxicos, pueden producir reacciones alérgicas.
- Posibilidad de formación de nitrosaminas (mutagenicidad y carcinogénesis).
- Desequilibrios electrolíticos

83

COMPUESTOS FORMADOS POR TRATAMIENTO ALCALINO DE PROTEÍNAS

- Para hacer digeribles ciertas fracciones vegetales (extractos de levadura, soja, algodón, colza) o de animales (pieles, plumas, pezuñas) se realiza tratamiento con disoluciones alcalinas. Se consiguen así lisados proteicos usados en alimentación animal y humana.
- En este proceso se forman unos derivados de carácter tóxico como son la lisinoalanina (LAL), ornitinoalanina (OAL) y lantionina.
- El más estudiado es la LAL, del que se piensa que es nefrotóxico. Se ha comprobado este efecto en ratas, pero no en otras especies.

84

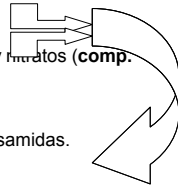
**COMPUESTOS PRODUCIDOS POR REACCIONES DE
CONTAMINACIÓN O DEGRADACIÓN**

- **Nitritos y compuesto N-nitroso**
- N_2 indispensable para ser vivo. Presente en atmósfera
- Distribuido en suelos, aguas, forrajes, cultivos, tejidos animales, excrementos.
- El hombre no puede fijar el N, necesita ingerirlo a través proteína (animal o vegetal)
- El nitrato es poco tóxico. Nitrito: mucho más tóxico.

85

Formación de Nitrosaminas

- ✓ Compuestos nitrogenados del tipo aminos, amidas, guanidinas, ureas, etc (**comp. nitrosables**)
- ✓ Óxidos de nitrógeno, ácido nitroso, nitritos y **nitratos (comp. nitrosantes)**
- ✓ Compuestos N-nitroso: nitrosaminas y nitrosamidas.
- ✓ Las 1ª son muy estables y las 2ª tienen vida media muy baja a pH fisiológico (poca importancia).



86

- **Sustancias nitrosables:**
 - En alimentos (pescados, huevos, quesos, carnes, especias, etc).
 - En procesos culinarios.
 - En plaguicidas, aditivos, medicamentos
 - Contaminantes
- **Agentes nitrosantes:**
 - En vegetales y carnes
 - En agua, aire y atmósfera.

87

• **Formación de nitrosaminas endógena o *in vivo*:**

- Se necesitan grandes cantidades sust. nitrosables y nitrosantes superiores a los normales en dieta.
- Respecto a la ingesta de sustancias nitrosantes en los vegetales, se debe comentar que estos son ricos en vitaminas C y E, que se han asociado a inhibición, por neutralización competitiva, de las reacciones de nitrosación
- En ocasiones las nitrosaminas son ingeridas directamente el exterior **formación exógena o ambiental:** humos industriales, humos de tabaco, cosméticos, productos de goma, látex, caucho, etc.

88

Intoxicación aguda

Mecanismo de acción

- Relajación de musculatura lisa en vasos sanguíneos (los nitritos se usan como fármacos en alt. cardiovasculares).
- Formación de metahemoglobina: el Fe de la hemoglobina es oxidado, formándose metahemoglobina, perdiendo la capacidad de transportar el oxígeno.

Sintomatología

- Tasa de metahemoglobina de 20-30% y superiores provocan síntomas: anoxia, insuficiencia cardiaca, la sangre toma una tonalidad muy oscura.
- En niños hasta 6 años gran peligro, sobre todo en bebés: el pH menos ácido de sus estómagos favorece la formación de nitritos, además su hemoglobina más fácilmente transformable en metahemoglobina.

89

Factores que influyen en presencia de nitratos en hortalizas y verduras

1º Prácticas agrícolas inadecuadas:

Mezcla de orinas y excrementos de los animales domésticos, residuos industriales, manejo inadecuado de basuras, etc, contribuyen a un enriquecimiento de suelos y aguas con nitratos.

2º Desarrollo de agricultura intensiva y de monocultivos, con uso masivo de fertilizantes inorgánicos.

3º El uso de invernaderos duplica o triplica la concentración de nitratos.

4º La hora de la recolección: por la mañana mayores niveles que por la tarde.

5º Especie vegetal: determina la propensión a acumular nitratos:

- Elevada: Espinaca, acelga, repollo, lechuga, hinojo, remolacha, rábano, nabo.
- Media: Col, coliflor, apio, calabacín, berenjena, zanahoria, tomate, colinabo.
- Baja: Coles de Bruselas, endivia, cebolla, judías, pepino, pimiento

90

Regulación

- La mayoría de los compuestos N-nitroso de interés en toxicología alimentaria son probables o posibles carcinógenos humanos (IARC). En animales de experimentación son potentes carcinógenos, en todas las especies ensayadas y tienen amplia organotropidad:
- Probables carcinógenos: N-nitrosodimetilamina, N-nitrosodietilamina
- Posibles carcinógenos: N-nitrosopiperidina, N-nitrosopirrolidina
- El comité de expertos FAO/OMS y el comité científico de la Comisión Europea han establecido una Ingesta Diaria Aceptable de nitratos en 3,7 mg ión nitrato/kg de peso corporal, siendo para los nitritos de 0,07.
- Reglamento (CE) 1881/2006 de la Comisión, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios, establece los niveles máximos de nitratos.

91

Contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios (*)
 Sección 1: Nitratos

Producto alimenticio (*)	Grupos de nitratos	Contenido máximo (mg/kg)
3. Espinacas frescas (Spinacia oleracea) (1)	Recolección entre el 1 de octubre y el 31 de marzo	3.000
	Recolección entre el 1 de abril y el 30 de septiembre	2.500
3. Espinacas en conserva, congeladas o congeladas		3.000
3. Lechuga fresca (Lactuca sativa L.) (lechuga de invernadero y cultivada al aire libre) excepto las lechugas rosadas en el punto 1.6	Recolección entre el 1 de octubre y el 31 de marzo	4.500
	Lechuga cultivada en invernadero	4.000
	Recolección entre el 1 de abril y el 30 de septiembre	5.500
	Lechuga cultivada en invernadero	2.500
	Lechuga cultivada al aire libre	2.000
4. Lechuga del tipo "dutch" (1)	Lechuga cultivada en invernadero	2.500
	Lechuga cultivada al aire libre	2.000
5. Alimentos elaborados a base de cereales y de sus derivados para lactantes y niños de corta edad (1) (2)		200

COMPUESTOS ORIGINADOS POR EL CALENTAMIENTO Y OXIDACIÓN DE GRASAS Y ACEITES. TOXICIDAD DE LAS GRASAS

Se pueden considerar dos orígenes de las sustancias con efecto adverso por parte de los alimentos grasos:

- ✓ La presencia en el alimento de componentes naturales susceptibles de originar efectos tóxicos.
- ✓ La aparición de compuestos tóxicos por alteración de los componentes naturales o por contaminación exógena. Además existe la posibilidad de que la grasa actúe de vehículo de contaminantes

93

Toxicidad producida por componentes naturales

Comp. mayoritarios: **ácidos grasos**

- **Ácido erúxico:** Frecuente en aceites obtenido de crucíferas (colza, mostaza). La administración en animales de laboratorio produce descenso en el ritmo de crecimiento y alteraciones en hígado, riñón, bazo y corazón, así como problemas reproductivos. Por selección genética se han obtenido variedades vegetales con bajo contenido en este ácido graso.
- **Ácidos ciclopropanoicos:** Presente en aceite de algodón. En animales de experimentación produce retraso sexual y del crecimiento e incremento del peso del hígado. Destacan el estercúlico y el malvático.
- **Ácido ricinoleico:** presente en grandes cantidades en aceite de ricino.

94

Componentes minoritarios: Forman parte de la fracción insaponificable de las grasas y aceites. Algunos de estos componentes pueden tener efectos adversos, y deben ser eliminados mediante diversos procedimientos

- **Gosipol:** Presente en las semillas de algodón. Es necesario su eliminación durante el procesado. Produce insuficiencia cardiaca y alteraciones hepáticas.
- **Dihidroisanguinarina:** Alcaloide presente en semillas de papaveráceas. Produce edema ocular.

95

Toxicidad producida por compuestos de alteración

El mayor número de alteraciones se producen durante el almacenamiento y conservación de los alimentos. Pero otras sustancias pueden aparecer durante los procesos tecnológicos, tanto a nivel industrial como doméstico, y son procesos como la refinación, la hidrogenación y la fritura.

96

Alteración de aceites y grasas

Los principales procesos que conducen a la alteración de aceites y grasas alimentarias son:

- Rancidez hidrolítica o lipólisis
- Rancidez oxidativa u oxidación: autooxidación, catálisis por lipoxigenasas y fotooxidación
- Termoxidación.

97

El principal mecanismo de oxidación es la **autooxidación** y es debida a la acción del oxígeno atmosférico sobre las grasas (fundamentalmente las insaturadas), provocando una serie de reacciones en cadena que dan lugar a gran número de compuestos.

Sus principales consecuencias son:

- Pérdida de calidad nutricional.
- Alteración de la calidad sensorial: rancidez.
- Consecuencias económicas en las industrias para evitarla.

Los **fenómenos de oxidación dependen** de la propia constitución grasa del alimento (triglicéridos, ácidos grasos, grado de insaturación y componentes menores) y de las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, oxígeno y relación superficie/ volumen).

98

En la oxidación de las grasas se producen:

- **Compuestos primarios:** Los hidroperóxidos.

Los hidroperóxidos pueden formar radicales libres que a su vez peroxidan a otros lípidos, entre ellos los constituyentes de la membrana celular. Esta peroxidación produce lesiones en la membrana y otros constituyentes celulares.

- **Compuestos secundarios:** Se forman a partir de los hidroperóxidos a través de distintos tipos de reacciones y pueden clasificarse en tres grupos según el peso molecular:

99

Compuestos de peso molecular menor que los lípidos no oxidados, originados por procesos de descomposición. Es la principal vía de formación de compuestos volátiles.

Se producen en pequeña cantidad, pero originan un olor desagradable.

Peso molecular parecido, formados por transformación del grupo hidroperóxido. Son los monómeros oxidados.

En animales de experimentación, algunos de estos monómeros producen retraso en el crecimiento, hipertrofia y/o hiperplasia e hígado graso.

Compuestos diméricos y poliméricos, de peso muy superior a los lípidos no oxidados, y se producen por reacciones de condensación.

Los estudios de toxicidad de este tipo de sustancias son contradictorios. En los que se ha detectado toxicidad, esta produce retraso en el crecimiento, hipotermia, úlceras gástricas y lesiones tisulares en corazón, hígado y riñón.

100

Efectos tóxicos de aceites calentados

- El porcentaje de lípidos procedentes de fritura respecto al total de todos los lípidos de la dieta es muy bajo, por lo que con una dieta equilibrada, su peligrosidad a corto plazo es mínima.

- El potencial tóxico existe, por prácticas inadecuadas. Se ha asociado una mayor incidencia de cáncer de mama y gástricas en países con dietas con alto consumo de grasas insaturadas (de mayor peroxidación) así como mayor riesgo de enfermedades coronarias por ingesta de lípidos peroxidados.

- Son más perjudiciales los calentamientos y enfriamientos consecutivos que un calentamiento único y prolongado.

101

Toxicidad producida por contaminantes

Pueden aparecer efectos tóxicos asociados por el consumo de aceites y grasas con sustancias tóxicas procedentes de la contaminación.

- Aflatoxinas
- Plaguicidas
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos
- Sustancias procedentes de los envases (monómeros plásticos)

102
