

ACRILAMIDA: AGENTE GENOTÓXICO Y PROBABLE CARCINOGENICO

**Daniela Beltrán Rodríguez
María Manuela Durán Palomino
Luisa María Ramírez Valencia
Evelyn Yessenia Zarate Henao**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2019**

ACRILAMIDA: AGENTE GENOTÓXICO Y PROBABLE CARCINOGENICO

**Daniela Beltrán Rodríguez
María Manuela Durán Palomino
Luisa María Ramírez Valencia
Evelyn Yessenia Zarate Henao**

**Asesores Metodológicos
Ricardo Ari Duarte Forero
Catalina Valencia Mayer**

Trabajo de grado para optar por el título de médico cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2019**



UNIVERSIDAD
EL BOSQUE

La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad el Bosque por ser la sede de formación académica y de desarrollo multidimensional que nos ha educado como profesionales éticos y con un enfoque biopsicosocial, también por brindarnos la información y la asesoría necesaria para realizar este trabajo.

De manera especial queremos agradecer a nuestros docentes Catalina Valencia Mayer y Ricardo Ari Duarte Forero por brindarnos su apoyo, sus consejos y conocimiento a lo largo de este proyecto.

Así mismo expresamos nuestro reconocimiento al docente Carlos Andrés Castro Rojas por brindarnos su conocimiento y tiempo en los momentos en que necesitamos su colaboración.

Dedicatoria

A nuestros padres quienes nos han formado, guiado y apoyado a lo largo de la vida, y en especial en este proyecto.

A Dios por iluminar nuestros caminos y permitirnos cumplir nuestras metas.

A nosotras por el esfuerzo, la dedicación y responsabilidad.

Tabla de contenido

Resumen	12
Abstract	13
Introducción.....	14
Planteamiento del problema	16
Justificación	18
Objetivos	19
6.1 Objetivo general	19
6.2 Objetivos específicos	19
Marco Teórico	20
7.1 Cáncer	20
7.1.1 Definición	20
7.1.2 Epidemiología.....	20
7.1.3 Etiopatogenia	21
7.1.4 Factores de riesgo.....	23
7.2 Acrilamida.....	23
7.2.1 Definición	23
7.2.2 Etiología.....	24
7.2.3 Metabolismo	25
7.2.4 La acrilamida y los alimentos	26
Metodología.....	29
8.1 Tipo de estudio	29
8.2 Pregunta clínica	29
8.3 Términos Mesh y Decs	29
8.4 Parámetros de búsqueda.....	29
8.5 Criterios de inclusión y exclusión	29
8.6 Algoritmos de búsqueda	30
8.7 Metabuscadores y Bases de datos.....	30
8.8 Descripción general: Estrategias de búsqueda	31
8.8.1 Estrategia de búsqueda en base de datos	31

8.9. Evaluación de la calidad de la literatura científica	36
Resultados.....	38
Discusión	44
Conclusiones.....	47
Recomendaciones	48
Glosario	49
Bibliografía.....	50

Lista de tablas

Tabla 1 Lista de siglas.....	11
Tabla 2 Estructura y propiedades físicas y químicas de la acrilamida.....	14
Tabla 3 Valores indicativos de acrilamida basados en los datos de control de la EFSA entre 2007 y 2012.....	27
Tabla 4 Términos Mesh y Decs	29
Tabla 5 Criterios de inclusión para la búsqueda en la literatura.....	30
Tabla 6 Criterios de exclusión para la búsqueda de la literatura	30

Lista de figuras

Figura 1 Reacción de Maillard	24
Figura 2 Metabolismo de la acrilamida.....	25
Figura 3 Diagrama representativo del proceso de selección de artículos	36

Lista de anexos

Anexo 1 Tablas de evidencia.....**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 1 Lista de siglas

AAMA	N-acetil-S-(2-carbamoietil)-L-cisteína
AAMA-SUL	N-acetil-S-(2-carbamoietil)-L-cisteína-sulfóxido
ACGIH	Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
GA	Glicinamida
GAMMA	N-acetil-S-(2-carbamoil-2-hidroxietil)-L-cisteína
GLOBOCAN	Observatorio global de cáncer
IARC	Agencia internacional de investigaciones sobre el Cáncer
ISOGAMMA	N-acetil-S-(1-carbamoil-2-hidroxietil)-L-cisteína
OMS	Organización mundial de la salud
SCF	Comité científico de alimentación humana de la Comisión Europea
UMA	Unidad de masa atómica

Resumen

Introducción: La acrilamida, un monómero tipo amida que participa como intermediario químico en la síntesis de poliacrilamidas. Esta, es utilizada con fines comerciales para la fabricación de diversos productos industriales usados diariamente. La formación de acrilamida en ciertos alimentos causa preocupación ya que es considerado como un contaminante químico, capaz de producir efectos carcinogénicos y genotóxicos en el ser humano.

Objetivos: Describir el proceso genotóxico por el cual la acrilamida es considerada probablemente carcinogénica

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura usando términos clave, usando las bases de datos: Embase, Pubmed, Scielo, Web of Science, ScienceDirect y la Biblioteca Virtual de Salud.

Resultados: Se encontró que el daño inducido al ADN es producido por la glicinamida, metabolito de la acrilamida, la cual tiene mayor impacto sobre el material genético, uniéndose covalentemente al ADN, generando inestabilidad en su secuencia, inserción y delección de bases nitrogenadas. Del mismo modo se encontró que tiene mayor afinidad por unas líneas celulares sobre otras.

Discusión-Conclusiones: Se han evidenciado efectos genotóxicos y citotóxicos tras la administración de acrilamida, siendo estos mayores con la administración de dosis superiores comparadas con las de consumo diario, sin embargo, no parece haber claridad acerca de los efectos de pequeñas exposiciones dietarias a largo plazo, ni existe una correlación significativa en el daño citogenético lo cual se explica por las limitaciones de los estudios respecto a la falta de homogeneidad en la dieta de los participantes.

Palabras clave: Acrilamida, Glicinamida, genotoxicidad, aductos de hemoglobina, carcinogenicidad

Abstract

Introduction: Acrylamide is an amide monomer "that" "participates" as a chemical intermediary in the synthesis of polyacrylamide. This kind of products are used for commercial purposes for the manufacture of various industrial products that we use in daily life. The formation of acrylamide in some foods causes concern because it is "recognized as a carcinogenic and genotoxic chemical, especially on human being".

Objective: To describe the genotoxic process whereby (by which) acrylamide is considered as a carcinogenic product

Methodology: A review of literature was conducted using key words in databases as Embase, Pubmed, Scielo, Web of Science, ScienceDirect, and health virtual library (Biblioteca Virtual de Salud).

Results: It was found that glycidamide, a metabolite of acrylamide, produces instability in the DNA aggregation and deletion of nitrogen bases. Also, it was found that it has greater affinity for some cellular lines.

Discussion and Conclusions: Genotoxic and Cytotoxic effects have been evidenced after the administration of acrylamide, being these larger with higher dose compared to daily consumption, however, it appears to be no clarity about the effects of small long-term dietary exposures, this is explained by the limitations of studies in respect of the lack of homogeneity in the diet of participants, so, there is no significant correlation in cytogenetic damage caused by it.

Key words: Acrylamide, Glycinamide, Genotoxicity, Haemoglobin adducts, Carcinogenicity.

Introducción

La acrilamida es un monómero tipo amida el cual tiene forma de cristales blancos, de fórmula molecular C_3H_5NO con un peso de 71,09 UMA. Las características químicas y físicas de la acrilamida se encuentran descritas en la tabla 2. Esta participa como intermediario químico en la síntesis de poliacrilamidas (1).

Tabla 2 Estructura y propiedades físicas y químicas de la acrilamida

Acrilamida	
Características químicas	Propiedades físicas
Fórmula molecular: C_3H_5NO Peso molecular: 71,08 UMA Sinónimos: amida quiselina, vinil-amida, amida acrílica Solubilidad: dimetiléter, etanol, metanol y acetona insoluble en benceno y heptano Solubilidad en agua: soluble	Aspecto: cristalino blanco, solido Olor: inoloro pH: 5,5-7,5 Punto de ebullición: 125 °C (33.3 hPa) Punto de fusión: 84,5 C Densidad: 1,12

Estructura, propiedades físicas y propiedades químicas adaptada de García-López, A., & del Pilar Alfaro-Macedo, M. (2007). Acrilamida en alimentos para consumo humano. *Revista de Sanidad Militar*, 61(6), 384-388.

La acrilamida se produce con el fin comercial, para síntesis y fabricación de poliacrilamida, la cual sirve para aplicaciones industriales en la fabricación de papel, pegamentos, estabilizante de suelos, aditivos cosméticos y clarificación de agua, además puede encontrarse en el humo del tabaco y en los gases de los automóviles (1).

Resulta de preocupación la formación espontánea de acrilamida en la cocción de ciertos alimentos, dado que es considerado un contaminante químico que puede llegar a tener efectos cancerígenos y genotóxicos en el cuerpo. Se ha visto que esta producción es dada por la generación in

situ de acrilamida durante la Reacción Maillard asociada a cambios térmicos de algunos alimentos (2), en donde la asparagina libre es el principal precursor; durante el calentamiento es descarboxilada y desaminada para formar la acrilamida, involucrando azúcares reductores y otros compuestos con carbonilo (2).

La acrilamida se ha encontrado en alimentos expuestos a cambios de temperatura como lo son los fritos y horneados, los cuales son consumidos frecuentemente en la dieta. En su formación hay varios factores implicados, como altas temperaturas, tipos y cantidad de carbohidratos y aminoácidos.

(2). Razones por las cuales en los últimos años se han estudiado los riesgos potenciales de esta sustancia en la salud, especialmente con relación a la acción neurotóxica y su capacidad carcinogénica en animales, donde se ha evidenciado un aumento en el desarrollo de tumores tanto benignos como malignos, principalmente en la glándula tiroidea y suprarrenal (3).

En el ser humano, la probable acción carcinogénica de la acrilamida no parece representar un aumento estadísticamente significativo en el desarrollo de tumores, dado que en estudios epidemiológicos en personas que se exponen a acrilamida no se halló una relación significativa respecto a su exposición y la incidencia de ciertos tipos de cáncer en los humanos, a excepción del cáncer de páncreas en el cual se ha evidenciado duplicación del riesgo, sin embargo no permite afirmar que la acrilamida a dosis asociadas a la ingesta de alimentos implique un aumento potencial del riesgo (3).

En lo que se refiere a la capacidad de esta sustancia de provocar mutaciones en el código genético; provocando genotoxicidad, esta parece estar más asociada a la glicidamida, un metabolito epóxido de la acrilamida que puede causar alteraciones cromosómicas y mutaciones genéticas en células cultivadas in vitro (3). El daño en el ADN y los posibles efectos neurotóxicos observados en la afectación de los nervios periféricos en ratas, parece estar relacionado con la naturaleza hidrofílica de esta molécula, que puede asociarse a la formación de aductos con la guanina o grupos sulfidrilos (4).

Planteamiento del problema

Durante el siglo XXI, se ha considerado que una de las barreras más importantes en el mundo, para mejorar la esperanza de vida es el cáncer. Lo anterior asociado al aumento por el mismo, en todo el mundo (5). De manera precisa, el comité mixto de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han afirmado que el cáncer podría ser uno de los efectos tóxicos más importantes de la acrilamida, suponiendo un problema de salud pública debido a las altas cantidades en que la acrilamida se consume en la actualidad (6).

En las estimaciones de la OMS en 2015, el cáncer fue entre la primera y la segunda causa de muerte antes de los 70 años en 91 países, y ocupó el tercer y cuarto lugar en los otros 22 países (5). Aproximadamente, el 30-40% de los tumores en hombres y el 60% de los tumores en mujeres están relacionados con la alimentación en países desarrollados, por lo que se concluye que la dieta es la segunda causa prevenible de cáncer (7).

Según el centro internacional de investigaciones sobre el cáncer en el 2002, se clasificó la acrilamida como una sustancia probablemente carcinogénica posicionado en el grupo 2A (8). La acrilamida es un compuesto químico principalmente usado en industrias, y desde hace más de una década se ha demostrado que se forma naturalmente a partir de en alimentos con alto contenido de carbohidratos que son sometidos a cocción en altas temperaturas (9). Posterior al consumo de la acrilamida, esta se metaboliza por dos vías resultando en sus metabolitos; glutatión y glicinamida (10).

Se han realizado estudios experimentales en animales con la finalidad de evaluar el efecto carcinogénico y genotóxico de la acrilamida y sus metabolitos, pero muchos de estos estudios han resultado limitados, encontrando en algunos casos patologías neurológicas, daños en el feto, y alteraciones en los órganos sexuales (11).

De acuerdo a lo anterior, el presente trabajo busca responder a la siguiente pregunta ¿Cuál es el proceso genotóxico por el cual la acrilamida es considerada probablemente carcinogénica?

Justificación

Hasta el 2018 no se contaba con una reglamentación clara sobre el consumo de la acrilamida y la forma en la que deben ser preparados los alimentos para evitar posibles efectos tóxicos. Sin embargo, ya existían recomendaciones dadas por la FAO/OMS que sugerían el beneficio de disminuir la cantidad de acrilamida en alimentos de consumo diario (12).

Así mismo, desde el 2003 el antiguo SCF, dio recomendaciones acerca de los métodos de cocción de alimentos adecuados para reducir el consumo de esta sustancia (11). En abril del 2018 entró en vigencia el reglamento 2017/2158¹ por el cual se establecen “*medidas de mitigación y niveles de referencia para reducir la presencia de acrilamida en los alimentos*” (13,14). En este al igual que estudios anteriores se encuentran vacíos, asociados a falta de límites en el consumo máximo por día, que no se ha podido establecer definitivamente dada la falta de claridad de los mecanismos tóxicos (13,14).

De acuerdo a lo anterior el presente trabajo cobra importancia pues brindará conocimiento acerca de un tema importante para la salud y que ha sido poco estudiado, permitiendo definir nuevas conductas, ya que al unificar los mecanismos genotóxicos de la acrilamida se abre camino a investigadores para realizar estudios con el fin de evaluar el riesgo al que se está expuesto al consumir alimentos con acrilamida (10), modificando la reglamentación sobre su consumo.

¹ REGLAMENTO (UE) 2017/2158 DE LA COMISIÓN del 20 de noviembre de 2017

Objetivos

6.1 Objetivo general

Describir el proceso genotóxico por el cual la acrilamida es considerada probablemente carcinogénica.

6.2 Objetivos específicos

- Identificar los factores que influyen en la genotoxicidad de la acrilamida
- Explicar la fisiopatología asociada a la genotoxicidad de la acrilamida

Marco Teórico

7.1 Cáncer

7.1.1 Definición

Los neoplasmas pueden ser benignos o malignos dependiendo de su comportamiento clínico; por un lado, los tumores benignos han perdido la regulación normal de crecimiento, tienden a rodearse de una cápsula y no invaden tejidos circundantes ni hacen metástasis (15). Por su parte, el término *cáncer* se usa para los tumores malignos, los cuales pueden invadir tejidos circundantes o hacer metástasis en sitios distantes del huésped (15).

7.1.2 Epidemiología

Según un informe producido por GLOBOCAN 2018, basados en las cifras de la IARC sobre la incidencia y mortalidad del mismo, indican que habría 18.1 millones y 9.6 millones de nuevos casos de cáncer y muertes por cáncer en 2018 respectivamente (5). El riesgo acumulado de incidencia indica que 1 de cada 8 hombres y 1 de cada 10 mujeres presentarían la enfermedad en su vida (5).

El cáncer es una causa de morbilidad importante en la mayoría de regiones del mundo (5). Las variaciones regionales en los tipos de cáncer comunes señalan de qué forma los cambios sociales, económicos y de estilo de vida interactúan para tener un impacto diferencial en el perfil de este grupo de enfermedades (5). Estudios recientes en países de altos ingresos han indicado que de un tercio a dos quintos de la incidencia de cáncer podría evitarse reduciendo o eliminando la exposición a factores de riesgo tales como el estilo de vida y el medio ambiente (5).

7.1.3 Etiopatogenia

El cáncer ocurre debido a alteraciones en los mecanismos de regulación celular que permiten la supervivencia y la proliferación de las células cancerosas (16). Las mutaciones celulares pueden ser adquiridas por exposición a algún agente ambiental o por resultado aleatorio, sin embargo, la proliferación incontrolada es producto de la acumulación de alteraciones celulares que van a dar lugar a la expansión clonal de las células cancerosas (17). Esto quiere decir que los tumores se desarrollan de una célula única que prolifera de manera anormal, sin embargo, el desarrollo de la malignidad celular es progresivo y la célula progenitora inicial no necesariamente cuenta con todas las mutaciones que le dan las características cancerígenas (16).

El desarrollo del cáncer a nivel celular se da mediante las siguientes etapas (16):

- La iniciación del tumor: En la cual se considera hay una mutación genética que desencadena la proliferación indiscriminada de la célula progenitora inicial que da lugar a una población de células clonales.
- La progresión del tumor: Esta tiene lugar cuando las células clonales adquieren otras mutaciones que les dan una ventaja selectiva sobre el resto de las células generando así una nueva población tumoral.
- Selección clonal: Esta etapa se da cuando la nueva población de clones evoluciona con otras propiedades diferentes a la de la población clonal original y adquiere dominancia sobre esta, este proceso se perpetúa dando lugar a un crecimiento más rápido y aumento de las características malignas del tumor.

Se tiene claro que las alteraciones epigenéticas cumplen con un rol de gran importancia en el desarrollo del cáncer y las características malignas de las células cancerosas, tal es el caso de la metilación del ADN y la modificación de las histonas, dichas modificaciones dictan qué genes van a ser expresados y cuáles van a ser silenciados, de modo que se determina el estado y diferenciación de las células neoplásicas frente a las células normales (17).

Existen siete alteraciones esenciales que otorgan las características del fenotipo neoplásico a las células; éstas se describen a continuación (17):

- Autosuficiencia de señales de crecimiento, normalmente debido a un oncogén
- Falta de sensibilidad de señales inhibitoras
- Evasión de la apoptosis
- Defectos en la reparación del ADN
- Potencial replicativo ilimitado
- Angiogénesis mantenida, normalmente asociado a factores de crecimiento
- Capacidad de invadir y generar metástasis

7.1.3.1 Genotoxicidad

Según la asociación española de toxicología la genotoxicidad es la capacidad de causar daño al material genético (18). Estas lesiones del ADN causan una anormalidad en la estructura y el funcionamiento del mismo, que si no son reparados pueden causar una mutación o anomalía en el proceso de replicación (18). Estas lesiones del material genético pueden ser causado por agentes físicos o químicos, causando un daño de tipo mutagénico o carcinogénico que pueden llegar a causar malignidad (13). Sin embargo, es necesario aclarar que la genotoxicidad y la mutagenicidad son conceptos diferentes, la genotoxicidad cubre un espectro más amplio que la mutagenicidad, pues la

segunda, se refiere únicamente a las alteraciones genéticas transmisibles, mientras que la genotoxicidad abarca también las no transmisibles (13).

Los agentes genotóxicos son aquellos que tienen la habilidad de causar daños en el material genético celular por medio de la interacción con la secuencia y la estructura del ADN (19).

7.1.4 Factores de riesgo

Algunos agentes exógenos a los que los seres humanos se ven expuestos cada día generan mutaciones en el ADN llevando a cambios celulares de características carcinogénicas como (18,19):

- La radiación ultravioleta que resulta en la principal causa de cáncer de piel
- La aflatoxina un potente carcinógeno hepático producido por algunos mohos
- Tabaco que contiene benzopireno, dimetilnitrosamina y compuestos de níquel
- Agentes infecciosos como el virus de papiloma humano, virus de la hepatitis B y el VIH
- Consumo de Alcohol que genera aumento del riesgo de cáncer de orofaringe, faringe y esófago
- Obesidad
- Alimentación

Entre estos vale la pena resaltar la importancia de la alimentación pues este último factor es la segunda causa de cáncer a nivel mundial, aun siendo un factor modificable (7).

7.2 Acrilamida

7.2.1 Definición

La acrilamida; también llamada vinil-amida, es un monómero, intermediario químico, de aspecto sólido, color blanco, e inodoro, con un pH que puede variar entre 5.5 - 7.5. Esta sustancia tiene

7.2.3 Metabolismo

La exposición individual a la acrilamida depende de la fuente de consumo: dieta, fumar, ser fumador pasivo, fuentes ocupacionales, entre otros (10). Además de esto la exposición dietaria depende de la cantidad consumida; la que está presente en el alimento, la frecuencia con la cual se consume y la forma en que se cocina (10).

También hay una absorción de acrilamida por la piel, la cual es en menor medida, ya que la segunda actúa como barrera reduciendo su absorción (21).

La acrilamida se metaboliza por dos vías (Figura 2): la conjugación; mediada por glutatión, y la **epoxidación**; que genera Glicinamida (23), las cuales permiten la excreción la misma como metabolitos en la orina (10).

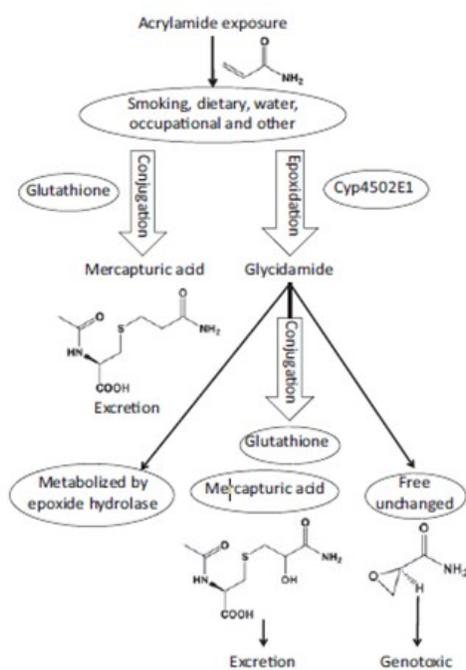


Figura 2 Metabolismo de la acrilamida

FUENTE: Mandeep K Virk-Baker, Tim R Nagy, Stephen Barnes, John Groopman. Dietary acrylamide and human cancer: a systematic review of literature. *Nutrition and cancer* 2014 Jan 1;66(5):774-790

Luego de la exposición oral a la acrilamida, es absorbida por el intestino rápidamente, encontrándose en el timo, corazón, hígado, cerebro hígado y en la leche (24).

La ruta de la conjugación a glutatión permite que posteriormente se convierta en ácido mercaptúrico, el cual será eliminado por la orina. La ruta de la epoxidación, consiste en una transformación por medio del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) a glicinamida, gracias a la 2,3 epoxipropionamida que luego permitirá que sea eliminada como metabolito urinario (24,25).

La glicinamida es un metabolito que es considerado por ser genotóxico y más reactivo que la acrilamida (24). Al conjugarse con el glutatión aumenta el estrés oxidativo, lo que afecta la expresión de genes de las células y el proceso de la división celular; inhibiendo el proceso meiótico y mitótico (24). Tanto la acrilamida como su metabolito pueden formar aductos con moléculas como ADN y proteínas como la hemoglobina; la cual permitiría una estimación de la dosis interna de acrilamida y glicinamida (10). Por esto último junto con el ácido mercaptúrico permiten detectar la exposición a acrilamida durante 120 días (vida media del eritrocito), por lo que pueden usarse como biomarcadores (10).

7.2.4 La acrilamida y los alimentos

La acrilamida es una neurotoxina humana que se considera como sustancia probablemente carcinogénica siendo clasificado desde el 2002 en el grupo 2A por la IARC (8), y como una “sustancia carcinogénica en animales, desconocida en humanos” por la ACGIH correspondiente a la categoría A3 (8).

La acrilamida se forma principalmente cuando productos vegetales con alto contenido de carbohidratos y con bajos niveles de proteínas son expuestos a altas temperaturas (6). Esta neurotoxina se encuentra en productos de consumo diario como lo es la panela, pan blanco, cereales para el desayuno, papas fritas listas para consumo de diferentes presentaciones, café tostado, café instantáneo, galletas y productos para lactantes; siendo las papas fritas de paquete y el café instantáneo los que más contenido de acrilamida poseen (12,14).

Las variaciones del contenido de acrilamida en diversos alimentos, y entre lotes de los mismos alimentos, ha representado un desafío para la estimación de la ingesta real al emplear el enfoque de abordaje común, es decir, la pregunta sobre la frecuencia de los alimentos (26). En la tabla 3 se evidencian los valores de acrilamida en cada alimento de consumo más frecuente.

Tabla 3 Valores indicativos de acrilamida basados en los datos de control de la EFSA entre 2007 y 2012.

Alimento	Valor indicativo (µg/kg)
Papas fritas listas para consumir	600
Papas fritas (chips) fabricadas con patatas frescas y con masa de patatas	1000
Pan de molde	
a) pan de molde a base de trigo	80
b) otro pan de molde	150
Cereales	
a) integrales	400
b) Trigo y centeno	300
c) productos de maíz, avena, espelta, cebada y arroz	200
Galletas y barquillos	500
Galletas saladas	500
Tostadas	450
Pan de especias	1000
Café tostado	150

Café instantáneo	900
Sudáceos del café	
a) a base de cereales	2000
b) otros sudáceos	4000
Alimentos infantiles, distintos de los elaborados a base de cereales	
a) sin ciruelas pasas	50
a) con ciruelas pasas	80
Alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad, excluidos las galletas y los bizcochos	100

FUENTE: LA COMISIÓN EUROPEA. RECOMENDACIÓN DE LA COMISIÓN de 8 de noviembre de 2013 relativa a la investigación de los niveles de acrilamida en los alimentos. Diario Oficial de la Unión Europea 2013:15-17.

Aunque la IARC ha realizado estudios en los cuales los resultados evidencian el efecto tóxico de la acrilamida (12), las entidades internacionales no han establecido un límite máximo de consumo por día. Sin embargo, los científicos de la EFSA plantean que no se puede establecer una ingesta diaria, puesto que ciertos grados de exposición puede causar un potencial daño al ADN (8).

Metodología

8.1 Tipo de estudio

Revisión narrativa

8.2 Pregunta clínica

¿Cuál es el proceso genotóxico por el cual la acrilamida es considerada probablemente carcinogénica?

8.3 Términos Mesh y Decs

Tabla 4 Términos Mesh y Decs

Términos MESH	<ul style="list-style-type: none">● Neoplasms.● Acrylamide.● DNA Damage● Diet
Términos DECS	<ul style="list-style-type: none">● Neoplasms/Neoplasias.● Genotoxicity/Genotoxicidad● Acrylamide/ Acrilamida.● Diet/ Dieta

8.4 Parámetros de búsqueda

Idiomas: inglés y español

Fecha de publicación: Últimos 18 años (2000-2018)

Especie: Animales y humanos

Disponibilidad: Texto completo

Tipos de artículos: Reporte de casos, revisiones sistemáticas, casos y controles, ensayos clínicos, epidemiológicos

8.5 Criterios de inclusión y exclusión

Para la búsqueda de artículos se tuvieron en cuenta aquellos que incluyen los criterios de inclusión (tabla 5) y se excluyeron los de exclusión (tabla 6).

Tabla 5 Criterios de inclusión para la búsqueda en la literatura

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Estudios en animales y consumo de acrilamida - Población expuesta a acrilamida administrada

Tabla 6 Criterios de exclusión para la búsqueda de la literatura

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Animales que hayan sido usados previamente en otros estudios clínicos - Animales que hayan sido expuestos a otros agentes carcinogénicos - Animales que tengan patologías previas - Estudios realizados en población con un tipo de cáncer específico - Población que adquirieron la exposición a acrilamida por medio de absorción por la vía aérea y piel.

8.6 Algoritmos de búsqueda

1. Neoplasms AND Acrylamide
2. Diet AND Acrylamide
3. Acrylamide AND DNA Damage
4. Acrylamide AND DNA Damage AND Neoplasms
5. Acrylamide AND Neoplasms AND Genotoxicity
6. Acrylamide AND Genotoxicity
7. Acrylamide AND cancer
8. Neoplasia AND Acrilamida
9. Dieta AND Acrilamida
10. Acrilamida AND Genotoxicidad
11. Neoplasias AND Genotoxicidad

8.7 Metabuscadore y Bases de datos

- Pubmed

- Biblioteca Virtual de Salud
- Scielo
- ScienceDirect
- Embase
- Web of Science

8.8 Descripción general: Estrategias de búsqueda

8.8.1 Estrategia de búsqueda en base de datos

- *PubMed*

Se aplicó el algoritmo 1, 2, 3, 4 encontrando inicialmente 661, 307, 189, 30 resultados respectivamente, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 70, 63, 3, 24 resultados respectivamente:

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 1 aplicando el algoritmo número 1 en Pubmed:

70

Número de estudios escogidos: 5

Orden en que aparecen en la búsqueda: 4, 51, 62, 67, 68

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 2 aplicando el algoritmo número 2 en Pubmed:

63

Número de estudios escogidos: 3

Orden en que aparecen en la búsqueda: 16, 19, 43

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 3 aplicando el algoritmo número 3 en Pubmed:

3

Número de estudios escogidos: 1

Orden en que aparecen en la búsqueda: 3

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 4 aplicando el algoritmo número 4 en Pubmed:

24

Número de estudios escogidos: 2

Orden en que aparecen en la búsqueda: 19, 21

- *Scielo*

Se aplicó el algoritmo 2 y 7 encontrando inicialmente 115 y 405 resultados respectivamente, a los cuales se aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo los siguientes resultados:

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 5 aplicando el algoritmo número 2 en Scielo:

115

Número de estudios escogidos: 1

Orden en que aparecen en la búsqueda: 29

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 6 aplicando el algoritmo número 7 en Scielo:

405

Número de estudios escogidos: 3

Orden en que aparecen en la búsqueda: 1, 2, 34

- *Biblioteca Virtual de Salud*

Se aplicó el algoritmo 9, 6, 8 encontrando inicialmente 168, 47, 109 resultados respectivamente, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 42, 3, 14 resultados respectivamente.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 7 aplicando el algoritmo número 9 en la BVS:

42

Número de estudios escogidos: 10

Orden en que aparecen en la búsqueda: 9, 10, 13, 14, 23, 24, 25, 32, 33, 34.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 8 aplicando el algoritmo número 6 en la BVS:

3

número de estudios escogidos: 3

orden en que aparecen en la búsqueda: 1, 2, 3.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 9 aplicando el algoritmo número 8 en la BVS:

14

número de estudios escogidos: 1

orden en que aparecen en la búsqueda: 14

- *Embase*

Se aplicó el algoritmo 6, 5 encontrando inicialmente 304, 1 resultados respectivamente, a los cuales se le aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 18, 1 resultados respectivamente.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 10 aplicando el algoritmo número 8 en Embase:

18

Número de estudios escogidos: 6

Orden en que aparecen en la búsqueda: 5, 10, 12, 14, 16, 17.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 11 aplicando el algoritmo número 7 en Embase:

1

Número de estudios escogidos: 1

Orden en que aparecen en la búsqueda: 1

- *ScienceDirect*

Se aplicó el algoritmo 6 encontrando inicialmente 2212 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 96 resultados.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 12 aplicando el algoritmo número 6 en ScienceDirect: 96

Número de estudios escogidos: 12

Orden en que aparecen en la búsqueda: 1, 7, 18, 24, 25, 30, 33, 34, 37, 43, 51, 54

- *Web of Science*

Se aplicó el algoritmo 6 encontrando inicialmente 198 resultados, a los cuales se le aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 155 resultados.

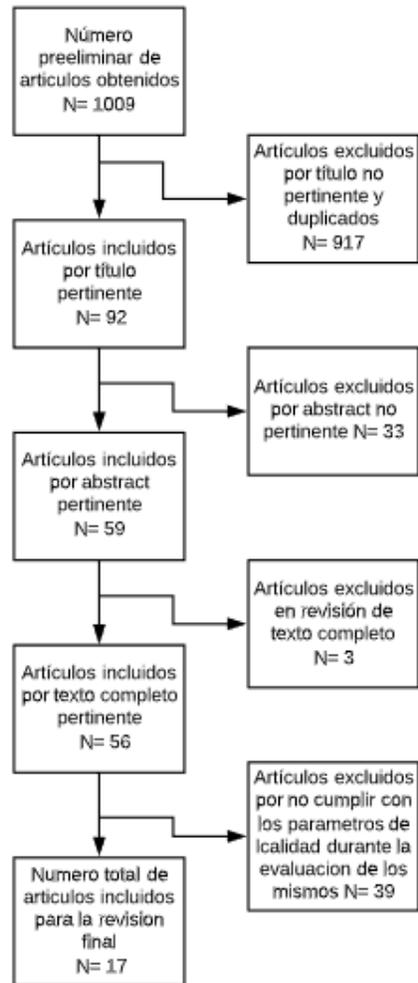
Número de citas identificadas en la búsqueda No. 13 aplicando el algoritmo número 8 en la Web of Science: 155

Número de estudios escogidos: 11

Orden en que aparecen en la búsqueda: 25, 64, 68, 70, 73,102, 135, 137, 141, 140, 149

La búsqueda realizada en las bases de datos mencionadas anteriormente arrojó un total de 4746 artículos, al aplicar los filtros de búsqueda se obtuvieron 1009 artículos, de los cuales se realiza una revisión por títulos, revisando su pertinencia para los objetivos planteados. Así mismo, se descartaron los títulos que estaban duplicados dejando un total de artículos de 92. Continuando con la búsqueda se revisó el abstract de los 92 artículos, de los cuales se aprueban 59 para revisión de texto completo, y por no pertinencia se descartan 3. Para finalizar se contó con 56 artículos se realizó la medida de la calidad de la literatura, por lo cual se incluyeron 17 artículos para el presente trabajo como muestra la figura 3.

Figura 3 Diagrama representativo del proceso de selección de artículos



Fuente: creación propia

8.9. Evaluación de la calidad de la literatura científica

Para la evaluación de la calidad de la literatura previamente escogida de las bases de datos Pubmed, Scielo, Biblioteca virtual de salud, Embase, ScienceDirect y Web of Science, se utilizaron dos escalas. Para los meta-análisis, revisiones sistemáticas y cohortes se utilizó la plantilla de lectura de **SIGN (27)**. Su lista de chequeo está conformada por tres secciones, donde en la primera se evalúa la validez interna del estudio, en la segunda se realiza una evaluación general del estudio y en la tercera se evalúa la descripción del mismo (27). Para los estudios experimentales se utilizó una plantilla de

lectura basada en recomendaciones y en los instrumentos de valoración de estudios observacionales, como los de la **Agency for Healthcare Research and Quality**, el **Scottish Intercollegiate Guidelines Group**, el **Osteba²** y la **iniciativa STROBE (27)**. El instrumento tiene 27 ítems que permiten evaluar: la pregunta y el objetivo de la investigación, participantes, la comparación entre los grupos estudiados, definición y medición de las variables principales, análisis y confusión, los resultados, las conclusiones, validez externa y aplicabilidad de los resultados, y por último el conflicto de intereses. Dichos formatos fueron aplicados a todos los artículos revisados según sus características específicas.

² Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco

Resultados

Factores que influyen en la genotoxicidad de la acrilamida

Dieta

La mayor parte de la población general está expuesta a la acrilamida la cual se encuentra presente en gran parte de los alimentos que se consumen diariamente, debido a que se forma principalmente en los alimentos con alto contenido de azúcares con procesos de cocción, que involucran condiciones de altas temperaturas en la cual se catalizan por medio de la reacción de Maillard entre la asparagina (aminoácido) con azúcares reductores (particularmente glucosa y fructosa) (28); razón por la cual el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares reductores como los tubérculos y cereales, se puede resaltar como un factor de riesgo fundamental para el aumento de la toxicidad.

En lo referente al consumo de carnes cabe resaltar que no se han encontrado diferencias significativas entre la dieta vegetariana frente a la no-vegetariana con relación a la aparición de aductos de hemoglobina-acrilamida ni aductos de hemoglobina-glicinamida (29); sin embargo, dentro de los hallazgos más relevantes, Kotova N, et al. (2015) encontró una menor frecuencia de micronúcleos en personas que llevan una dieta vegetariana por lo cual una dieta de este tipo puede generar beneficios al momento de reducir el daño al ADN (29). Adicionalmente, Taubert D, et al. (2006) consideró que el consumo de ajo puede disminuir el daño citogenético causado por la acrilamida debido a su compuesto sulfuro de dialilo, el cual actúa sobre la biotransformación de la acrilamida deteniendo la formación de glicinamida mediante la inhibición del CYP2E1 (30).

Dado que la mayor parte de la población se encuentra expuesta a la acrilamida debido a su presencia en gran parte a los alimentos de consumo diario genera preocupación ya que recientes estudios han evidenciado el potencial genotóxico y neurotóxico de esta sustancia. Existe la duda

razonable en lo que se refiere al potencial carcinogénico, pues en estudios como el de Pelucchi, et al. (2006) donde por medio de un estudio de casos y controles, en el cual se incluyó casos incidentes de cáncer confirmados histológicamente, donde encontraron en 7 estudios realizados que los principales contribuyentes de acrilamida en la dieta son; en su mayoría, las papas fritas y horneadas las cuales le aportan de un 36 a 44% de acrilamida (31), dato que a pesar de no lograr demostrar una asociación clara entre la ingesta de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer generan una preocupación clara acerca del papel de alimentación en el desarrollo de esta enfermedad (31).

Daño celular y procesos genotóxicos

El proceso por el cual la acrilamida causa genotoxicidad no está bien dilucidado, sin embargo es claro que esta tiene un impacto importante en el ADN y en la apoptosis celular, esto se evidencia en los estudios realizados por múltiples autores entre ellos Paulsson, et al. (2003) quienes pudieron demostrar que la acrilamida es capaz de producir tumores en ratas a través de un mecanismo genotóxico relacionado con el metabolito GA el cual se une covalentemente al ADN, e induce mutaciones que generan transformaciones celulares, lo que finalmente conduce a los tumores observados en múltiples órganos; esto, mediante su estudio con el test de micronúcleos en sangre periférica de ratón el cual mostró que cuando se tomó la muestra, se encontró anomalía en la proliferación de varias líneas celulares inducidos por la glicinamida (32). Del mismo modo Pereira de Lima, et al. (2016) evidencio la importancia de los procesos apoptóticos en la modulación del daño celular producido por la acrilamida, en su experimento evidenció que ciertos polimorfismos de las caspasas se relacionan con un mayor porcentaje de ADN de cola inducido por la glicinamida, siendo de gran relevancia las proteínas codificadas por los genes CASP8 y CASP10 I522L, los resultados sugieren que los polimorfismos de caspasa podrían disminuir la tasa de apoptosis, aumentando la

supervivencia celular y, en consecuencia, los rendimientos celulares de los efectos genotóxicos causados por la exposición a GA (33).

Por otro lado, Ghanayem, et al. (2005) en su estudio comparó la mutagenicidad en células germinales en ratones hembra sin alteración del CYP2E1 y ratones con alteración del CYP2E1 tratados con acrilamida. Encontraron en primera instancia que la mutagenicidad es mayor en ratones macho, y segunda y más importante que la acrilamida no es un componente tóxico, sino la glicinamida (34).

Acrilamida versus Glicinamida

Como se mencionó anteriormente, ciertos autores consideran que la sustancia genotóxica más allá de la acrilamida resulta ser su metabolito, la glicinamida, por su mayor trofismo por el material genético y mayor impacto sobre el mismo. Por ejemplo, Muthukumar, et al. (2011) evidencia que la glicinamida interacciona con posiciones nucleofílicas de las bases del ADN, generando aductos, entre ellos N7-(2 carbamoil-2 hidroxietil) guanina, N3-(2 carbamoil-2 hidroxietil) adenina. Se encontró que la glicinamida hace más enlaces de hidrógeno que la acrilamida por lo cual es potencialmente más carcinogénica (35).

De forma paralela, Koyama, et al. (2006) con el test de micronúcleos realizó una exposición de células linfoblastoides TK6 a la acrilamida y glicinamida, a varias concentraciones generaban respuestas diferentes, evidenciando que la acrilamida se volvía una sustancia citotóxica causando inestabilidad en la secuencia de ADN, pero cuando se incrementó la dosis de exposición de los linfoblastos, se encontró que la glicinamida causa daños puntuales en el ADN dados por inserción o delección de bases nitrogenadas, esto sugiere para el autor que la glicinamida es el responsable de la genotoxicidad en las líneas celulares (36).

Otro de los autores que han realizado varios estudios analizando los linajes de las células sanguíneas es Pingarilho, et al. (2013) quien ha realizado varios experimentos tratando de encontrar

cuales son los polimorfismos que se crean en estas células expuestas a acrilamida y glicinamida con la misma dosificación (37). En ellos ha encontrado que algunos genes que se relacionan con el metabolismo de los alimentos como lo son GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA2 y EPHX1, presentan deleciones en algunos alelos y cambios en las secuencias de codones (37). En estos experimentos se encontró que la acrilamida no mostró cambios en el ADN de cola, ni generó cromátides hermanas incluso a altas dosis de exposición, mientras que con la glicinamida se encontró que la afectación es dosis dependiente, puesto que a mayor dosis el ADN de cola presenta más daño y hay mayor cantidad de codones afectados (37).

Continuando con lo anterior, Baum, et al. (2005) comparó la mutagenicidad de la acrilamida y la glicinamida con un mutágeno de referencia MNNG (metilnitronitrosoguanidina) en las células V79, los resultados mostraron que la acrilamida no causó mutaciones, ni daño a la membrana, ni al ADN, o estuvo inactiva (38). Por su parte, la glicinamida mostró elevación en la presentación de las mutaciones, e indujo daños sobre el ADN cuando se administraba dosis mayor a 300 mM, por lo cual es dosis dependiente. Y se concluye que la acrilamida ni a altas ni a bajas dosis genera daño (38).

Así mismo Qiu, et al, (2011) realizó un estudio de detección electroquímica del daño al ADN inducido por la acrilamida y la glicinamida, donde se evidenció que genera un cambio en la doble hélice del ADN y da paso a una sobreexposición de las Guaninas, lo que concluyen como el responsable del daño al ADN (39).

Órganos de mayor susceptibilidad

La exposición a acrilamida y a su metabolito causa impacto en el ADN, sin embargo se encontró que tiene tropismo por las células sanguíneas como se evidencia en el estudio de Maniere, et al. (2005) realizó un estudio, en el cual administró acrilamida vía oral a ratones y luego tomó muestras de sangre, cerebro, hígado, células adrenales y testículos, según la dosis más alta administrada 36

mg/kg y 54 mg/kg las células más afectadas fueron los leucocitos, al igual que el cerebro, sin embargo, no especifican cuál es el porcentaje de afectación (40). Adicionalmente se evidenció pérdida de peso de 2-5 gr en las primeras 24 horas de pruebas. En el estudio microscópico no se evidenciaron daños (40). El aducto más encontrado fue el N7 (2 carbamoil-2 hidroxietil) guanina, formado por la reacción de la acrilamida y/o glicinamida con el ADN (40).

De forma paralela, Horibata, et al. (2016) expone el gen Pig-a ubicado en el cromosoma X, implicado en la síntesis de GPI (glicosilfosfatidilinositol), y busca identificar las mutaciones causadas por la acrilamida mediante citometría de flujo (41). Después de la exposición a una dosis única de acrilamida se encuentra que no es clara la genotoxicidad de la misma, sin embargo, generaba aumento de los reticulocitos a medida que avanzaban los días (14 días) (41).

Por su parte, Besaratinia, et al. (2004) comparó células de bronquios humanas (TP53) y de ratón (fibroblastos embrionarios CII) y los expuso a diferentes cantidades de glicinamida. Se evidenció que ambos forman aductos de ADN, sin embargo, hay mayor inducción de mutaciones por los genes CII que por Tp53. Además, también muestran que N7 y N3 son pro mutagénicos ya que generan depuraciones espontáneas (42).

Biomarcadores para la exposición

Para poder estudiar los efectos de la acrilamida y la glicinamida en el cuerpo resulta de gran importancia contar con marcadores con los que se pueda evaluar su actividad en el cuerpo, por ello se ha evaluado el potencial de AAMA, AAMA-sul, GAMA e iso-GAMA como posibles biomarcadores de exposición. Zhang Y, et al. (2015) en su estudio buscaba evaluar la toxicocinética en ratas y la exposición interna diaria en seres humanos usando los metabolitos de ácido mercaptúrico como biomarcadores para la exposición a corto plazo a acrilamida, AAMA, AAMA-sul, GAMA y iso-GAMA (43). Sus resultados indicaron que los niveles de GAMA detectados en las muestras fueron

mayores que la de iso-GAMA y que los niveles de AAMA-sul, que no aparecían en los metabolitos del ácido mercaptúrico de los roedores, eran incluso más que la suma de GAMA e iso-GAMA (43).

Del mismo modo Ruenz M, et al. (2016) en su experimento propone el uso de aductos de ácido mercaptúrico y glicinamida/acrilamida como biomarcadores de exposición a acrilamida en seres humanos, en el cual evidencia que la proporción de acrilamida consumida en la dieta se ve reflejada en el tiempo de excreción de AAMA en la orina, evidenciando que después del consumo de acrilamida en la dieta, aproximadamente el 30% de esta, se excreta como AAMA dentro de las 24 horas (44).

Por su parte, Hartmann, et al. (2009) experimentó con un voluntario sano el cual ingirió 0.99 mg de acrilamida marcada con deuterio (d3) y se midió su excreción en orina (45). Se encontró que la concentración máxima de d3 iso- GAMA en las muestras de orina aumentó hasta una concentración máxima que se recogió 22 horas después de la dosificación, después de ese tiempo su concentración disminuyó (45). Por su parte, la acrilamida tuvo un pico máximo entre las 8 y 18 horas posterior a su administración (45).

Discusión

Se encontró que el factor de riesgo más importante relacionado con la acrilamida y el desarrollo de genotoxicidad es la dieta, evidenciando daño celular en órganos específicos, principalmente generado por el metabolito de la acrilamida; la glicinamida. Es importante resaltar que la glicidamida; metabolito de la acrilamida, es más mutagénico que esta, y su mutagenicidad se deriva de mecanismos similares a los de la acrilamida (37). En general, la glicidamida es más activa que la acrilamida en la unión al ADN (32), a las proteínas y a la hemoglobina (36). En varios de los estudios analizados se encontró que la glicinamida es el componente causante de la genotoxicidad, esto analizado por los test de micronúcleos en donde se evidencia mayor riesgo carcinogénico (35).

La glicinamida se une covalentemente al ADN (32) generando inestabilidad en su secuencia, inserción y delección de bases nitrogenadas (36). Causa daño en la doble hélice del mismo con sobreexposición de guaninas (39). Adicionalmente, se produce daño en las caspasas lo que aumenta su porcentaje de cola e induce diferentes polimorfismos, generando una menor apoptosis de células llevando a una mayor supervivencia de las células que presentan mutaciones (33). Todo lo anterior evidencia que los factores causantes de la genotoxicidad, son por el metabolito de la acrilamida (37,38)

Acción Mutagénica de la Acrilamida

En estudios realizados por Jaramillo Z, et al. (2015), se propusieron dos teorías sobre la acción mutagénica de la acrilamida (46). La primera, es que al oxidarse a glicidamida, se convierte en un compuesto altamente reactivo con las porciones nucleofílicas de las bases nitrogenadas del ADN, en su metabolismo participa el citocromo P450 2E1 (CYP2E1); quien permite la eliminación por la orina de la glicinamida evitando su acumulación, este puede ser el punto donde existen factores de riesgo endógenos relacionados con particularidades genotípicas relacionadas con la síntesis de esta familia de citocromos (24,25,47).

La segunda teoría está relacionada con una reacción directa de la acrilamida con los nucleófilos del ADN y las proteínas (47). En estudios realizados por Ruenz M, et al. (2016) y Zhang Y, et al. (2015) se encuentra que la acrilamida puede reaccionar directamente con el glutatión (GSH), una molécula que protege la célula contra oxidantes y electrófilos endógenos y exógenos siendo entonces una potencial fuente de introducción de daño en el material genético (43,44). Ambas vías pueden considerarse tanto citogénica como mutagénicas, por lo que serían potenciales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer dado que conlleva a la afectación directa del material genético.

Estrés Oxidativo y Genotoxicidad

Otro de los factores de riesgo endógeno que se considera determinante es el estrés oxidativo al que está sometida la célula, el cual se considera, puede aumentar la velocidad de degradación, causado por la falla de los mecanismos anti-estrés oxidativo (47). Estos resultados descritos en estudios realizado por Hardisson De la Torre, et al. (2007), reportan como el estrés oxidativo puede provocar daños en el ADN, principalmente roturas y deleciones; además, de ser reconocido desde hace tiempo como un factor determinante en la inducción de daño en el material genético, pues se cree que el aumento de la dosis utilizada conduce al estrés oxidativo que altera el equilibrio oxidante-antioxidante y provoca una disminución en la viabilidad celular, un aumento en la muerte celular y la tumorigénesis. Es por esto que las investigaciones van encaminadas a estudiar las interacciones entre el sistema de defensa oxidativo y la acrilamida, que prometen buscar un mejor entendimiento de esta posible ruta de genotoxicidad y su potencial mutagénico (21).

De forma paralela, se identificó que, en los leucocitos, el tejido cerebral, hígado y testículos hay mayor formación de aductos de ADN, esto conlleva a un aumento en el riesgo de mutagenicidad en caso de no poder ser reparado, sin embargo, no es claro el porcentaje de daño orgánico porque no hay evidencia microscópica. En tejidos como bronquios, células germinales, y células adrenales, no se

identificó daño celular (40).

Una de las limitaciones más importantes encontradas en la revisión de los estudios, es la falta de homogeneidad en la dieta de los participantes lo que de alguna manera afecta la comparación entre resultados (29,31). De manera específica, se encontró variedad en las dosis administradas en los estudios experimentales por lo que no existe una correlación significativa en el daño citogenético causado por la acrilamida. Por ejemplo, Manière et al. (2005) administraron dosis de 36 a 54 mg/kg (40), por otro lado, Horibata, K et al. (2016), utilizó dosis de 25, 50, 100 137 y 175 mg/kg (41) mientras que Zhang Y, et al. (2015), utilizó dosis de 10 mg/kg (43). Es por esto que los estudios realizados en animales tampoco han sido concluyentes respecto a la relación causa/efecto entre dieta/cáncer. No existe claridad en la dosis considerada genotóxica por lo que no hay consenso en las dosis utilizadas para cada estudio.

Conclusiones

Se han evidenciado efectos genotóxicos y citotóxicos tras la administración de acrilamida, siendo estos mayores con la administración de dosis superiores comparadas con las de consumo diario, teniendo en cuenta esto, es de gran importancia resaltar que el mayor impacto en el ADN es producido por la glicinamida y no por la acrilamida. Sin embargo, no parece haber claridad acerca de los efectos de pequeñas exposiciones dietarias a largo plazo, pues hasta el momento no se han realizado estudios que permitan evaluar los patrones de consumo de la población durante un periodo de tiempo prolongado, esto explicado por las limitaciones y variaciones de los estudios, lo que dificulta evaluar el impacto en la salud producido por el consumo de este compuesto a través de alimentos.

Existe preocupación sobre los efectos que genera la acrilamida en la salud pública, dado que diariamente se consumen alimentos que contienen esta sustancia. Para abordar de manera adecuada esta problemática, se necesita información más exacta acerca de la cantidad de acrilamida presente en los alimentos y una manera más precisa para medir los niveles de esta en el organismo con el fin de disminuir la incertidumbre con respecto al riesgo potencial para la salud. Adicionalmente, se deberá modificar el enfoque de investigación en esta área, implementando una normativa que unifique los parámetros de los estudios a realizar, con dosis y patrones más cercanos a los de exposición, teniendo en cuenta las limitaciones para disminuir posibles sesgos.

Recomendaciones

Es importante al momento de realizar próximos estudios tener en cuenta los factores que influyen en el metabolismo de la acrilamida, los cuales no fueron tomados en cuenta en los estudios realizados hasta el momento. Asimismo, tener presentes unos parámetros que permitan unificar metodologías de modo que faciliten llegar a una conclusión más clara y así se pueda modificar la normativa actual para la regulación de los alimentos con contenido de acrilamida, de forma que se pueda contribuir a la salud pública.

Glosario

Ácido mercaptúrico: La conjugación del glutatión lleva a la formación de muchos sustratos por medio de la glutatión-S-transferasa, esta enzima además de sustratos crea epóxidos y organofosforados que luego serán metabolizados hasta crear el ácido mercaptúrico (48).

Aductos de hemoglobina: biomarcador para la estimar la exposición a sustancias químicas (49).

Micronúcleos: Durante la mitosis, el material genético contenido en el núcleo de una célula hace procesos de replicación y división, formando dos células hijas idénticas, este proceso puede verse alterado durante la metafase-anafase cuando hay una replicación o división errónea, llevando a rupturas del cromosoma y creando sustancias genotóxicas, haciendo que el material genético que se desprende no quede incorporado de manera adecuada a la célula hija creando un núcleo de menor tamaño que incluye la información errónea (50).

Test de micronúcleos: Prueba que evalúa el daño cromosómico ocasionado por alguna sustancia que actúa por medio de la coloración de Giemsa, que tiene como objetivo aislar la célula afectada y buscar cuales tienen bloqueado su proceso celular evidenciando a nivel microscópico los micronúcleos, será una prueba positiva o altamente genotóxica en la que se evidencie mayor cantidad de micronúcleos (50).

Bibliografía

- (1) W. R. Barón Cortés. Acrilamida- estudio de consumo en alimentos bogotanos Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá; 2016.
- (2) Ullate, C. C., Mata, A. I., & Echandi, M. L. A. Formación de acrilamida durante el procesamiento de alimentos. Una revisión. Rev. costarric. salud pública 2016 ();25(2):28-35.
- (3) Lineback DR, Coughlin JR, Stadler RH. Acrylamide in Foods: A Review of the Science and Future Considerations. Annual Review of Food Science and Technology 2012 Apr 10,3(1):15-35.
- (4) Krishnakumar, T., & Visvanathan, R. Acrylamide in food products: A review. 2014 ();5(7):1.
- (5) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018 Nov;68(6):394-424.
- (6) Scientific Committee. Report of The Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumers Affairs, Food Safety and Nutrition (Aecosan) On Safety Criteria That Limit Exposure to Acrylamide Produced by Frying Potatoes. 2017.
- (7) Pérez-Jover V, Mira JJ, Salas D, Ibañez J, Miranda J, Guilabert M, et al. Valoración de los resultados del Plan Oncológico 2007-2010 de la Comunidad Valenciana: el punto de vista de los pacientes, familiares, ciudadanos y profesionales. Revista de Calidad Asistencial 2012;28(2):71-83.
- (8) Asamblea Mundial de la Salud, 6 4. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer: modificación de los Estatutos. 2011.
- (9) Agencia para sustancias tóxicas y el registro de enfermedades. ToxFAQs™ - Acrilamida (Acrylamide). 2012
- (10) Mandeep K Virk-Baker, Tim R Nagy, Stephen Barnes, John Groopman. Dietary acrylamide and human cancer: a systematic review of literature. Nutrition and cancer 2014 Jan 1,66(5):774-790.
- (11) AECOSAN. Acrilamida. 2020
- (12) FAO/OMS. Las concentraciones de acrilamida en los alimentos inquietan por sus posibles efectos en la salud pública, según un comité de expertos de las Naciones Unidas, 2005
- (13) PK Gupta. Fundamentals of Toxicology. 1st ed.: Elsevier; 2016.
- (14) Consulta Conjunta de FAO/OMS sobre las Consecuencias para la Salud de Acrilamida en los Alimentos. Consecuencias para la salud de acrilamida en los alimentos: informe de la consulta conjunta de FAO/OMS, Sede Central de la OMS, Ginebra, Suiza, 25-27 de junio de 2002. 2002.
- (15) Doherty GM. Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos, 14e. 14th edición. ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2018.
- (16) Geoffrey M. Cooper, Robert E. Hausman. La célula. sexta; ed. España: MARBAN; 2014.
- (17) Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional (9a. ed.). Madrid: Elsevier Health Sciences Spain - T; 2015.
- (18) Asociación Española de Toxicología. Glosario de términos toxicológicos. 2015; Available at: <http://www.aetox.es/glosario-toxicologico/glosater-f-g-h-i>. Accessed Enero 10, 2019.
- (19) Seukep AJ, Noumedem JAK, Djeussi DE, Kuete V. 9 - Genotoxicity and Teratogenicity of African Medicinal Plants. Toxicological Survey of African Medicinal Plants: Elsevier Inc; 2014. p. 235-275.
- (20) Garzon Beleño Angelica María. Evaluación de los niveles de acrilamida en alimentos colombianos Pontificia Universidad Javeriana; 2014.
- (21) Hardisson de la Torre, Arturo, Gutiérrez Fernández AJ, Rubio Armendáriz C, Moreno Navarro IM, Cameán Fernández AJ. La acrilamida, contaminante químico de procesado: revisión. Revista de toxicología 2007;24(1):1-9.

- (22) Bejarano Roncancio JJ, Suárez Latorre LM. Algunos peligros químicos y nutricionales del consumo de los alimentos de venta en espacios públicos. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud* 2015 Sep 1,47(3):349-360.
- (23) Timothy R Fennell, Susan C J Sumner, Rodney W Snyder, Jason Burgess, Rebecca Spicer, William E Bridson, et al. Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 2005 May 1,85(1):447-459.
- (24) Calderón Giraldo J. Aspectos sobre acrilamida: formación, cuantificación, mitigación y futuras consideraciones. Una revisión. *Producción + Limpia* 2015;10(1):119-134.
- (25) Bergmark E, Calleman CJ, He FS, Costa LG. Determination of Hemoglobin Adducts in Humans Occupationally Exposed to Acrylamide. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993;120(1):45-54.
- (26) Hardisson de la Torre, Arturo, Gutiérrez Fernández AJ, Rubio Armendáriz C, Moreno Navarro IM, Cameán Fernández AJ. La acrilamida, contaminante químico de procesado: revisión. *Revista de toxicología* 2007;24((1)):1-9.
- (27) Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada M, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. *Gaceta Sanitaria* 2008 Oct 1;22. (5):49-497.
- (28) Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. 2003;51(16):4504-4526.
- (29) Kotova N, Frostne C, Abramsson-Zetterberg L, Tareke E, Bergman R, Haghdoust S, et al. Differences in micronucleus frequency and acrylamide adduct levels with hemoglobin between vegetarians and non-vegetarians. *Eur J Nutr* 2015 Oct;54(7):1181-1190.
- (30) Taubert D, Glöckner R, Müller D, Schömig E. The garlic ingredient diallyl sulfide inhibits cytochrome P450 2E1 dependent bioactivation of acrylamide to glycidamide. *Toxicology Letters* 2006;164(1):1-5.
- (31) Pelucchi C, Galeone C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, et al. Dietary acrylamide and human cancer. *International Journal of Cancer* 2006 Jan 15,118(2):467-471.
- (32) Paulsson B, Kotova N, Grawé J, Henderson A, Granath F, Golding B, et al. Induction of micronuclei in mouse and rat by glycidamide, genotoxic metabolite of acrylamide. *Mut.Res.-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2003;535(1):15-24.
- (33) de Lima JP, Silva SN, Rueff J, Pingarilho M. Glycidamide genotoxicity modulated by Caspases genes polymorphisms. *Toxicology in Vitro* 2016 Aug; 34:123-127.
- (34) Ghanayem BI, Witt KL, Kissling GE, Tice RR, Recio L. Absence of acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: Evidence consistent with a glycidamide-mediated effect. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2005;578(1):284-297.
- (35) Muthukumar K, Gurusamy P, Rajasingh S, Karunakaran C. Theoretical description of cytotoxic potential of glycidamide, an epoxide metabolite of acrylamide. *Computational and Theoretical Chemistry* 2011 Mar;964(1-3):7-11.
- (36) Koyama N, Sakamoto H, Sakuraba M, Koizumi T, Takashima Y, Hayashi M, et al. Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mut.Res.-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2006;603(2):151-158.
- (37) Pingarilho M, Oliveira NG, Martins C, Martins V, Gomes BC, Fernandes AS, et al. Induction of sister chromatid exchange by acrylamide and glycidamide in human lymphocytes: Role of polymorphisms in detoxification and DNA-repair genes in the genotoxicity of glycidamide. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2013 Apr 15,752(1-2):1-7.
- (38) Baum M, Fauth E, Fritzen S, Herrmann A, Mertes P, Merz K, et al. Acrylamide and glycidamide: genotoxic effects in V79-cells and human blood. *Mut.Res.-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2005;580(1):61-69.

- (39) Qiu Y, Qu X, Dong J, Ai S, Han R. Electrochemical detection of DNA damage induced by acrylamide and its metabolite at the graphene-ionic liquid-Nafion modified pyrolytic graphite electrode. *Journal of Hazardous Materials* 2011;190(1):480-485.
- (40) Isabelle Manière, Thierry Godard, Daniel R Doerge, Mona I Churchwell, Magali Guffroy, Michel Laurentie, et al. DNA damage and DNA adduct formation in rat tissues following oral administration of acrylamide. *Mutation research* 2005 Feb 7,580(1-2):119-129.
- (41) Horibata K, Ukai A, Honma M. Evaluation of mutagenicity of acrylamide using RBC Pig-an and PIGRET assays by single peroral dose in rats. *Mutation research* 2016 Nov 15,811:54.
- (42) Ahmad Besaratinia, Gerd P. Pfeifer. Genotoxicity of Acrylamide and Glycidamide. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 Jul 7,96(13):1023-1029.
- (43) Zhang Y, Zhang J, Wang Q, Cheng J, Xu J, Ren Y. Comprehensive profiling of mercapturic acid metabolites from dietary acrylamide as short-term exposure biomarkers for evaluation of toxicokinetics in rats and daily internal exposure in humans using isotope dilution ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2015 Sep 24,894:54-64.
- (44) Ruenz M, Bakuradze T, Eisenbrand G, Richling E. Monitoring urinary mercapturic acids as biomarkers of human dietary exposure to acrylamide in combination with acrylamide uptake assessment based on duplicate diets. *Arch Toxicol* 2016 Apr;90(4):873-881.
- (45) Eva C Hartmann, Melanie I Boettcher, Hermann M Bolt, Hans Drexler, Jürgen Angerer. N-Acetyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-L-cysteine (iso-GAMA) a further product of human metabolism of acrylamide: comparison with the simultaneously excreted other mercapturic acids. *Archives of toxicology* 2009 Jul 1,83(7):731-734.
- (46) Jaramillo, Z., Amalia, L., Quiroz, C., Echeverri, R., & Lucia, M. ACRILAMIDA: Formación y mitigación en procesamiento industrial de alimentos. Doctoral dissertation, Corporación Universitaria Lasallista 2015.
- (47) Kumar J, Das S, Teoh SL. Dietary Acrylamide and the Risks of Developing Cancer: Facts to Ponder. *Frontiers in nutrition* 2018; 5:14.
- (48) Universidad de Alcalá. Reacciones de conjugación de las sustancias químicas. 2010; Available at: http://www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/bioquimica_ambiental/BA-RES-9.pdf.
- (49) Ogawa M, Oyama T, Isse T, Yamaguchi T, Murakami T, Endo Y, Kawamoto T. Hemoglobin adducts as a marker of exposure to chemical substances, especially PRTR class I designated chemical substances. *Journal of occupational health* 2006 septiembre.
- (50) Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2005 agosto;28(2):229.

