

Efectos patogénicos de la acrilamida para la salud. Una revisión

Pathogenic effects of acrylamide in health. A review

Lorenzo Ángel Rufín-Gómez^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-5299-6426>

Lenia Gladys Delgado-Pérez²  <https://orcid.org/0000-0002-8773-2073>

Jesús Méndez-Martínez²  <https://orcid.org/0000-0003-1817-5098>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

² Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lorenzo.rufin1953@gmail.com

RESUMEN

En abril de 2002, un grupo de investigadores suecos dio a conocer que algunos alimentos ricos en almidón y pobres en proteínas, sometidos a procesos con temperaturas mayores a 120 °C (fritura, horneado, asado y tostado) contenían el procarcinógeno conocido como acrilamida, un “probable carcinógeno para los humanos” —mutágeno de categoría 2 y tóxico para la reproducción de categoría 3 según la Unión Europea—, comportándose como neurotóxico tras exposiciones agudas. La revisión tiene como objetivo mostrar una actualización de los avances en investigaciones sobre la toxicidad de la acrilamida como un aspecto preocupante en el tema alimentario, y exponer los mecanismos de la formación de este compuesto en los alimentos, sus efectos tóxicos, los métodos analíticos usados en su determinación, los niveles detectados en distintos alimentos y estudios recientes sobre su ingesta. Para ello se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, SciELO, LILACS y ClinicalKey. Los estudios epidemiológicos llevan poco tiempo, y en su mayoría son inconsistentes respecto al cáncer en humanos, no obstante, se complementan con el



empleo de biomarcadores, donde se obtienen resultados en cuanto a la toxicidad cancerígena y no cancerígena más fiables, con menor margen de error. Por el momento, la única recomendación para mitigar su exposición es la divulgación sobre los riesgos del consumo excesivo de alimentos fritos, demasiado tostados o procesados, y seguir una dieta equilibrada y saludable.

Palabras clave: acrilamida; salud; toxicidad; genotoxicidad; carcinogenicidad; neurotoxicidad.

ABSTRACT

In April 2002, a group of Swedish researchers revealed that some foods rich in starch and poor in protein, subjected to processes with temperatures above 120 °C (frying, baking, roasting and toasting) contained the procancerogen known as acrylamide, a “probable carcinogen for human”—mutagen of category 2 and toxic to category 3 reproduction according to European Union—behaving as neurotoxic after acute exposures. The review aims to show an update of the advances in research on the toxicity of acrylamide as a worrying aspect in the food issue, and to expose the mechanisms of formation of this compound in food, its toxic effects, the analytical methods used in its determination, the levels detected in different foods, and recent studies on its intake. For that, searches were conducted in PubMed, SciELO, LILACS and ClinicalKey. Epidemiological studies take a short time, and are mostly inconsistent with respect to cancer in human. However, they are complemented using biomarkers where results are obtained in terms of the most reliable carcinogenic and non-carcinogenic toxicity, with less margins of error. For now, the only recommendation to mitigate exposition is to divulge the risk of excessive consumption of fried, very roasted or processed foods, and to follow an equilibrated and healthy diet.

Key words: acrylamide; health; toxicity; genotoxicity; carcinogenicity; neurotoxicity.

Recibido: 29/03/2021.

Aceptado: 05/11/2021.

INTRODUCCIÓN

Hasta abril de 2002 se consideraba que la acrilamida, como sustancia tóxica, era únicamente importante por su presencia en la fabricación de plásticos (síntesis de poli(acrilamida)), como agente floculante en el tratamiento de aguas residuales, como aglutinante en el procesado de la pulpa de papel, en el sector de la cosmética, el textil y la construcción, así como en productos de la combustión y el humo de tabaco, entre otros muchos. Sin embargo, la comunidad científica quedó sorprendida cuando el grupo de investigación de la Universidad de Estocolmo (Suecia) detectó niveles



significativos de acrilamida en ciertos alimentos fritos de amplio consumo, consistentes con grandes concentraciones del tóxico en un grupo de estudio de la población. Por tal descubrimiento, la Swedish National Food Administration, de conjunto con científicos de la Universidad de Estocolmo, anunciaron en rueda de prensa que la presencia de cantidades considerables de acrilamida se debía a la dieta, ya que el grupo de estudio no estaba expuesto ocupacionalmente a tales sustancias químicas.

Otros investigadores descubrieron que la acrilamida se forma en los alimentos durante la reacción de Maillard (reacción de glicosilación no enzimática), y que su formación comienza por encima de los 120 °C; durante la reacción, principalmente entre el aminoácido asparragina, contenido en las proteínas, con los azúcares reductores como la glucosa contenida en los almidones, para formar entre varios productos finales un compuesto tóxico, la acrilamida.⁽¹⁾ Este tipo de contaminante responde a compuestos de efectos potencialmente tóxicos que no estaban presentes en el alimento fresco, y cuya formación está directamente relacionada con el proceso térmico aplicado, como son las melanoidinas, pirazinas, nitrosaminas, acroleína, hidroximetilfurfural o la propia acrilamida,⁽²⁾ siendo esta última la de mayor significación por sus efectos tóxicos, y en la que se va a basar este trabajo de revisión.

Los alimentos que sufren procesos térmicos, como son los fritos, tostados, asados y horneados principalmente, desarrollan las características fisicoquímicas y organolépticas que hacen que estos productos sean muy apetecidos con muy alto consumo global. Entre ellos se destacan las papas fritas, las galletas, los crackers, el pan tostado, los cereales, productos de pastelería, el café tostado, el chocolate, entre otros, cuyos procesos se llevan a cabo a temperaturas entre los 120-250 °C, en los cuales la acrilamida cuenta con las condiciones óptimas para su formación. La acrilamida (ACR) es un alqueno muy soluble en agua ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2$), tiene moderada permeabilidad en las mucosas y membranas, puede introducirse por la piel, el tracto digestivo, el respiratorio, entre otras formas, siendo muy asimilable por el organismo humano.⁽³⁾

La exposición de ACR en alimentos ha sido descrita como potencialmente cancerígena para los humanos (grupo 2A), según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), el Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos, la Autoridad para la Seguridad Alimentaria Europea (EFSA) y el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^(4,5)

Estudios experimentales en roedores y otros animales han atraído atención extendida por científicos, ofreciendo pruebas de que la exposición a la ACR causa efectos carcinogénicos, genotóxicos y daño celular en los sistemas nervioso y reproductivo.⁽⁶⁻⁸⁾

Desde la detección de acrilamida en alimentos fritos y horneados, pobres en proteínas, con alta proporción de azúcares reductores y almidón, numerosos estudios han tratado de esclarecer si efectivamente las dosis ingeridas por un consumidor medio podrían constituir un riesgo para la salud. En muchos países los hidratos de carbono ocupan más del 50 % de la ingesta energética, y a pesar de existir algunas investigaciones sobre de la exposición alimentaria a la acrilamida, estas han sido realizadas sobre grupos de población muy concretos,^(9,10) siendo la evaluación del riesgo a la salud una



tarea compleja por la falta de asociaciones convincentes entre la estimación de la ingesta en los alimentos y sus potenciales daños al organismo.⁽¹¹⁾

Como ya se ha señalado, la acrilamida se origina mediante la reacción de Maillard o glicación no enzimática, que consiste en la unión del grupo carbonilo, principalmente de azúcares reductores como la glucosa y la fructosa, con el grupo amino presente en las proteínas o ácidos nucleicos. Los grupos carbonilos también se generan en la degradación por oxidación de los lípidos, o por deshidratación/descarboxilación de ácidos orgánicos, sin intervención de los aminoácidos.⁽¹⁾ La glicación no enzimática está directamente relacionada con la concentración y el tiempo de contacto de las sustancias referidas, y es fuertemente acelerada a elevadas temperaturas con baja humedad (calor seco); a temperaturas superiores a 120 °C y aún más, se aprecia una acelerada generación de estos productos en variados alimentos; esto ocurre en parrilla, horno, plancha o fritura, y es facilitado por el pH alcalino, metales como el cobre y el hierro del material de algunas ollas. La glicación es motivo de interés en gastronomía, pues es la responsable del tostado con variables tonalidades de marrón por compuestos pardos denominados melanoidinas. Esto, junto a los atractivos cambios de sabor y aroma, en los que intervienen también numerosos productos derivados de la oxidación de los lípidos, hacen especialmente apetecibles los alimentos, tales como las papas fritas, cereales tostados, carnes asadas, etc.⁽¹²⁾

La glicación genera tres tipos de productos: los compuestos inestables y reversibles denominados "bases de Schiff", que pueden dar lugar a compuestos más estables potencialmente reversibles, denominados "productos de Amadori", que a su vez pueden derivar en compuestos finales irreversibles, denominados "productos finales de glicación avanzada" (en inglés AGE, por Advanced Glycation End-products) —entre ellos la acrilamida—, y que en su conjunto se denominan "glicotoxinas". Estos productos finales de glicación avanzada (PGA) poseen un marcado efecto patogénico por su elevada toxicidad, ya que intervienen en la generación de radicales libres, activan citoquinas proinflamatorias y alteran la estructura química y función de las proteínas y ácidos nucleicos; también tienen manifiestos roles patogénicos en enfermedades crónicas de carácter inflamatorio, e intervienen en el envejecimiento temprano y en las enfermedades neurodegenerativas.^(13,14)

Aunque el mecanismo de formación principal de la acrilamida es a partir de aminoácidos libres durante la reacción de Maillard, el tóxico también puede formarse por degradación del aceite de fritura a partir de la acroleína procedente del glicerol y mediante procesos de deshidratación y descarboxilación de ácidos orgánicos comunes como el ácido málico, láctico o cítrico.⁽²⁾

Durante la cocción del producto alimenticio, en su superficie se alcanzan temperaturas elevadas con mayor rapidez que en el centro, por lo que el mayor porcentaje de acrilamida se encuentra principalmente en esta zona superficial. El índice de pardeamiento del producto puede considerarse como un indicador fiable de la concentración de acrilamida.⁽¹⁵⁾

El organismo puede provocar su desintoxicación, al conjugar la acrilamida con el glutatión mediante la enzima glutatión-S-transferasa y formar ácido mercaptopúrico, que posteriormente se excreta por la orina; no obstante, parte de los productos de glicación son retenidos en diversos órganos y tejidos, o son parcialmente desactivados,



originándose otros productos de segunda generación, los cuales también se excretan por orina.⁽¹⁶⁾

Su metabolismo se fundamenta en que la acrilamida es muy soluble en agua y se absorbe a través de todas las vías de exposición, aunque la vía del tracto digestivo es la más completa. Una vez absorbida puede sufrir, a nivel hepático, una epoxidación en el citocromo P450, dando lugar a glicidamida, la cual puede ser metabolizada por una epóxido hidrolasa a gliceramida, que también puede ser conjugada con el glutatión, reaccionar y formar complejos con restos aminoacídicos de hemoglobina, o con el ADN formando aductos. Los aductos de hemoglobina a partir de la acrilamida (HbAA) y glicidamida (HbGA) han sido propuestos como biomarcadores de su exposición, y con su medición, se pueden estimar los niveles de la toxina en los diferentes estudios en la población.⁽¹⁷⁾

Tanto acrilamida como glicidamida, como productos finales de glicación avanzada (PGA), se distribuyen ampliamente por todos los tejidos corporales. Las recientes investigaciones coinciden en que la acumulación en los tejidos y órganos humanos procedentes de las fuentes exógenas (dieta) y endógena (*in vivo*) producidos en el propio organismo, contribuye a la formación de enlaces covalentes cruzados con las proteínas de la matriz extracelular que poseen mayor larga vida y que son más susceptibles a las modificaciones (colágeno, elastina y proteoglicanos), afectando músculos, tendones, articulaciones, arterias, pulmones, piel, cristalino, entre otros tejidos; incrementando además el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios, por lo cual, juegan un papel fundamental en el desarrollo de numerosas enfermedades relacionadas con la edad, como, por ejemplo: diabetes mellitus, cataratas, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, envejecimiento temprano, especialmente de la piel y los endotelios vasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, cáncer, entre otras.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

En particular, la ingesta de acrilamida ha sido estimada mediante diversos estudios publicados en los últimos años por la comunidad científica. Los científicos de la EFSA concluyen que no se puede establecer una ingesta diaria tolerable de acrilamida en alimentos de acuerdo a los estudios realizados, pero no se puede desestimar su presencia en los mismos, ya que puede tener la capacidad potencial de incidir negativamente en la salud del consumidor a mediano y/o largo plazo. En su lugar, los expertos determinan el rango de la dosis en que la acrilamida presenta un mayor riesgo de desarrollar tumores (efecto carcinogénico) u otros efectos neurotóxicos adversos (neurológicos, en el desarrollo prenatal y posnatal y en la reproducción masculina).^(21,22) El límite mínimo de este rango se denomina límite mínimo de confianza para la dosis de referencia (BMDL). En el caso de la acrilamida, se ha determinado un BMDL de 0,170 mg/kg de peso corporal/día para los efectos carcinogénicos, y de 0,43 mg/kg de peso corporal/día para los efectos neurotóxicos, según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.^(5,12)

La bibliografía consultada destaca como compleja la determinación del contenido de acrilamida en los alimentos, debido a su elevada reactividad química, siendo los principales métodos de análisis establecidos que se describen, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), y más recientemente se expone el uso de la cromatografía gaseosa (GC/MS).⁽²³⁾



El objeto del presente trabajo de revisión es sintetizar la información más reciente sobre los estudios de toxicidad de la acrilamida para el ser humano, analizar las metodologías empleadas, sus resultados, explicar algunas de las inconsistencias observadas en ciertos estudios, así como exponer las evidencias científicas del riesgo potencial de su exposición dietética para la salud de la población.

MATERIALES Y MÉTODOS

En la revisión se consultaron las páginas web de la EFSA y la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición; se tuvieron en cuenta los artículos que investigaban o evaluaban los riesgos generados a causa de una exposición a la salud humana, así como informes de estos y otros organismos responsables de la seguridad alimentaria; se consultaron estudios de los efectos de la acrilamida en la salud *in vitro* e *in vivo* en animales y humanos, y se incluyeron en su mayoría artículos escritos en inglés de la base de datos PubMed. Para la recolección de los artículos, se habilitó un sistema con el nombre del artículo, autores, fecha de publicación, objetivos de estudio y resultados, la cual permitió seleccionar material bibliográfico para el cumplimiento de los objetivos propuestos. La búsqueda de información arrojó más de cien artículos de los últimos cinco años (desde 2016), de los cuales se descartó una parte, pudiendo seleccionar 39 artículos lo suficientemente novedosos y con relevancia para el desarrollo del tema, de los cuales 30 son de los últimos tres años.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que la acrilamida, en su forma monomérica, es un compuesto tóxico, cuya exposición a altos niveles causa daño en el sistema nervioso y ha sido clasificado como “probable carcinógeno para los humanos” (clase 2A) por la IARC,⁽⁴⁾ y como cancerígeno en la categoría 2 de la Unión Europea (sustancias que deben ser tratadas como si fueran carcinógenas en humanos),⁽⁵⁾ siendo las tres fuentes principales de exposición: la ocupacional, el tabaco y la que nos ocupa: la dieta. La exposición humana a acrilamida se ha atribuido a lo largo de los años a la exposición ocupacional y al humo del tabaco, afectando tanto al fumador activo como al pasivo. Sin embargo, esta sustancia química, altamente reactiva, tóxica y potencialmente cancerígena, también se forma en muchos tipos de alimentos preparados y cocidos a temperaturas elevadas. Investigaciones realizadas en los últimos años corroboran que la acrilamida, por su elevado potencial toxicológico, puede inducir neurotoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad *in vitro*, en animales y en humanos, siendo la genotoxicidad y la inmunotoxicidad objeto de atención por científicos más recientemente.⁽²⁴⁾

En forma experimental, la acrilamida tiene un comprobado potencial cancerígeno en ratas de laboratorio, de modo similar al de otros cancerígenos similares que han sido objeto de estudio en animales. Se reportan el desarrollo de tumores en la tiroides en ratas macho expuestas a la acrilamida, así como tumores en la tiroides y en las mamas en las hembras.^(25,26) En otro estudio de los efectos potencialmente tóxicos de la acrilamida en roedores, se pudo concluir que *in vivo* la acrilamida produce severos



cambios en los marcadores enzimáticos hepáticos, afectando la funcionabilidad del tejido hepático, dañando severamente su arquitectura por pérdida de las características fenotípicas, produciendo una respuesta aguda con características tóxicas dependiente de la dosis y del tiempo de exposición.⁽²⁷⁾

Los estudios *in vitro*, que incluían cultivos de células de mamíferos, y otros *in vivo* con ratas, muestran que la acrilamida induce neurotoxicidad, provocando la neuropatía, la cual es fácilmente reproducible y produce un cuadro similar al humano con degeneración distal de los nervios sensitivos y motores. Según lo expuesto, el riesgo más evidente y relevante de la acrilamida es su acción neurotóxica, la cual ha sido bien comprobada, con un gran aporte de estudios en los humanos.^(28,29) Según se destaca en los mismos, la exposición a esta sustancia provoca cambios en el sistema nervioso central (SNC); se comprueba, además, que la exposición prolongada, aun en dosis bajas, da como resultado neuropatía periférica en presencia o ausencia de complicaciones sobre el SNC, siendo su efecto de carácter acumulativo, por lo que las pequeñas dosis, cuando son repetidas, conllevan a la intoxicación. También se reporta que en forma subaguda, los síntomas de intoxicación aparecen como ataxia truncal, disminución de la actividad motora general y decaimiento, por sus efectos en el ciclo energético al interferir en las enzimas de la glucólisis.⁽³⁰⁾

Los efectos tóxicos no carcinogénicos de la acrilamida, que se muestran en la neurotoxicidad, se asocian con la naturaleza de su metabolito: la glicidamida, que es altamente reactiva. Esto sugiere la posibilidad de formación de aductos neurotóxicos con grupos nucleofílicos, como los que posee la guanina o los grupos sulfidrilos; además, esta formación de aductos con grupos tioles puede ser la responsable de los efectos genotóxicos, carcinogénicos y reproductivos de la acrilamida, siendo tóxica en las células somáticas y germinales, con el potencial de inducir daños en los genes y cromosomas.⁽³⁰⁾

Los resultados de estos estudios impulsaron a la comisión de expertos de la FAO/OMS y la Comisión Europea a establecer un nivel seguro de la no presencia de efectos adversos en la salud de 0,5 mg/kg de peso/día, como el nivel máximo de ingesta en humanos, el cual no produce neurotoxicidad; se estimó además la ingesta crónica permitida en 0,001 mg/kg/día.⁽¹²⁾ El metabolito de la acrilamida, la glicidamida, es un epóxido que puede ser más influyente para las propiedades carcinogénicas y genotóxicas que la propia acrilamida. Según los estudios, ambos poseen potencial neurotóxico, aunque la glicidamida, por ser mucho más reactiva, aumenta la capacidad de formación de aductos con el ADN, provocando las mutaciones.^(31,32)

Estudios *in vitro* e *in vivo*, también han demostrado que se produce daño al material genético de la célula e induce tumores en las ratas después de su administración. Los datos publicados indican su capacidad para provocar mutaciones en el código genético al formar combinaciones de ADN (aductos), que al tener lugar en los genes regulatorios claves (los supresores de tumores y los protooncogenes) alteran el estado de las células y facilitan el crecimiento irregular observado en la proliferación cancerígena; igualmente, las recombinaciones inducidas de ADN pueden interferir con el proceso de replicación.⁽²⁶⁾

A pesar de que los estudios del efecto de la acrilamida en roedores, avalan un incremento en la incidencia de varios tipos de tumores, los recientes estudios



epidemiológicos en seres humanos, aportan información confusa respecto a esta asociación, encontrando estudios que no observan asociaciones tan evidentes. Por ejemplo, un metaanálisis para calcular el riesgo relativo (RR) de varios tipos de cáncer para niveles altos vs. niveles mínimos de acrilamida dietética en grupos de población, aporta resultados poco convincentes: entre los no fumadores, los valores de RR fueron 0,87 para oral y faríngeo, 1,10 para laríngeo, 1,14 para esofágico, 1,03 para gástrico, 0,94 para colorectal, 0,93 para pancreático, 0,88 para pulmón, 0,96 para mama, 1,06 para endometrial, 1,12 para ovárico, 1,00 para próstata, 0,93 para vejiga y 1,13 para linfático, siendo el RR ligeramente significativo solo para cáncer renal (RR = 1,20; Intervalo de confianza (IC) de 95 %); solo se observaron ligeras asociaciones positivas con acrilamida dietética para el endometrial (RR = 1,23; IC = 95 %) y ovárico (RR = 1,39; IC = 95 %). Este metaanálisis considera una revisión sistemática de varios estudios epidemiológicos, concluyendo que, según la evidencia, la acrilamida dietética no está relacionada con el riesgo de la mayoría de cánceres comunes, sino solo con una modesta asociación para cáncer renal, cáncer endometrial y cánceres ováricos.⁽³³⁾

Sin embargo, estudios epidemiológicos prospectivos de cohorte más recientes, mediante cuestionarios aplicados a grupos de población, destacan la no asociación con el riesgo de cáncer de mama,⁽³³⁾ cáncer digestivo,⁽³⁴⁾ cáncer renal,⁽³⁵⁾ cáncer pancreático,⁽³⁶⁾ cáncer ovárico y endometrial.⁽³⁷⁾

Según este análisis, podemos inferir que los estudios epidemiológicos en humanos, según lo publicado hasta la fecha, son limitados, y a diferencia de los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio, son inconsistentes en cuanto a la asociación de diversos tipos de cánceres con respecto a la exposición a la acrilamida dietética.

En coincidencia con la opinión de algunos autores, y a pesar de que la ingesta de acrilamida ha sido estimada mediante diversos estudios publicados en los últimos años por la comunidad científica, la evaluación de la ingesta de acrilamida dietética es difícil, puesto que los niveles dependen en gran medida de la naturaleza y el alcance del tratamiento térmico de los alimentos, de los métodos de preparación que varían entre las poblaciones participantes en los estudios, del contenido de acrilamida estimado en los análisis de los alimentos. Además, en los cuestionarios para su evaluación suelen utilizarse encuestas de recordatorio dietético mediante las cuales es difícil una valoración precisa de la ingesta mediante datos descriptivos sobre las fuentes de acrilamida contenidas en los alimentos ingeridos. En tal sentido, se evidencia que los estudios deberían aplicar metodologías con el menor potencial de errores posibles, siendo útil el empleo de indicadores moleculares (biomarcadores) como complemento de los mismos; por ejemplo, mediante el monitoreo de ácido mercaptopúrico en la orina, así como en la medición de los aductos de hemoglobina formados a partir de la presencia de acrilamida y su metabolito, la glicidamida, mediante cromatografía líquida de ultra-alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS).⁽¹⁷⁾

Por otra parte, se debe considerar que la relación entre la ingesta de acrilamida en los alimentos y los niveles reales de esta sustancia química en el organismo, resulta poco precisa si no se tiene en cuenta que, además de la dieta, existen otras formas de exposición que pueden afectar los niveles de los aductos de acrilamida, como son las exposiciones ocupacionales, el fumar cigarrillos y la exposición al humo de los mismos



en los fumadores pasivos. Por consiguiente, los estudios deben ser bien estratificados, ya que los niveles de los biomarcadores en el organismo pueden ser influidos por cualquiera de estas formas de exposición, y no solo por la acrilamida derivada de la dieta.⁽³⁸⁾

Relevante resultado aporta un estudio experimental que parte de la identificación de una huella mutacional única, impresa por la acrilamida a través de los efectos de su metabolito altamente reactivo, la glicidamida (GA), mediante la formación de aductos de GA-ADN, detectada con el empleo del análisis de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem. Esta huella es identificada en aproximadamente 1600 cromosomas de 19 tipos de tumores humanos de 14 órganos correspondiente, siendo más desatacada en los cánceres del pulmón (88 % de los tumores analizados), hígado (73 %), riñón (70 %), conducto biliar (57 %), cerviz (50 %), principalmente. En conjunto, el estudio revela una contribución inesperadamente amplia de mutagénesis asociadas a la acrilamida en cánceres humanos, en concordancia con los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* en animales.⁽³⁹⁾

Basados en esta evaluación, los estudios epidemiológicos, tanto de casos y controles como de cohortes, realizados hasta el momento en grupos de población, no son concluyentes para determinar el riesgo real que representa particularmente la acrilamida dietética en el riesgo de desarrollar cáncer en humanos. No obstante, cualquier nivel de exposición a una sustancia genotóxica podría dañar de forma potencial el ADN y aumentar la probabilidad de la aparición del cáncer a mediano o largo plazo, tal como se ha demostrado en los estudios mediante la presencia de aductos de su metabolito, la glicidamida (GA-ADN) en tumores humanos. Tampoco se debe descartar que el tabaco es una fuente de exposición de acrilamida más significativa que los alimentos, reforzando el riesgo en los fumadores, lo cual debe considerarse en los estudios epidemiológicos, así como los efectos en los niños, que son los más expuestos al riesgo por su bajo peso corporal.

Las investigaciones deben continuar con estudios epidemiológicos específicamente diseñados con metodologías más precisas, para confirmar o refutar la relación entre la exposición alimentaria a acrilamida y el riesgo de cáncer. La recolección de muestras biológicas en estudios de cohortes proveerá una oportunidad para examinar los marcadores biológicos de la exposición a la acrilamida y sus metabolitos en relación con el riesgo subsecuente de cáncer.

Desde el punto de vista dietético, en Norteamérica se han realizado estudios en Canadá y Estados Unidos. Por ejemplo, la agencia gubernamental estadounidense Food and Drug Administration ha explorado numerosas formas para reducir la concentración de acrilamida en productos alimenticios; en marzo del 2018 publicó la "Guidance for Industry Acrylamide in Food".⁽⁴⁾ Este informe aportó información para los cultivadores, los fabricantes y elaboradores de alimentos, a fin de reducir los niveles de acrilamida en las materias primas y procesado en las diferentes etapas industriales y manufactureros con instrucciones específicas, así como recomendaciones de carácter general. Por otra parte, la Comisión Europea, con el propósito de rebajar el consumo de acrilamida en alimentos de consumo habitual sometidos a procesos térmicos de elaboración, publicó un reglamento que establece medidas para los fabricantes y operadores, con el objetivo de reducir el nivel de acrilamida presente en determinados alimentos,⁽¹²⁾ el cual incluye unos códigos de prácticas a seguir para reducir los niveles



de esta sustancia tanto en productos elaborados para el consumo directo del consumidor como en productos que se comercializan para su posterior preparación doméstica. Dicho reglamento afecta tanto a las industrias como a los sectores de *catering*, hostelería y restaurantes; también establece unos valores de referencia para poder detectar de manera efectiva la presencia de acrilamida en los alimentos.

En este análisis, también son objeto de atención especial los alimentos fritos (papas, otras viandas, frituras, croquetas, etc.), debido a que forman parte importante de la dieta popular. En cuanto a los mismos, se reportan, además, otras vías alternativas que incrementan la formación de acrilamida, siendo la más importante a partir de la acroleína (2-propenal) —un aldehído insaturado que se forma a partir del glicerol procedente de la hidrólisis de triglicéridos (aceites y grasas) sometidos prolongadamente a temperaturas elevadas—, que en su interacción con los grupos amino procedentes de los aminoácidos, puede directamente oxidarse y formar acrilamida, o bien formar ácido acrílico como intermediario y posteriormente acrilamida. La formación de acrilamida por esta vía dependerá de la disponibilidad de grupos amino procedentes de aminoácidos presentes en el alimento.⁽¹⁹⁾

Esta revisión constituye una vía de actualización sobre los efectos de la acrilamida en los alimentos procesados, lo cual es desconocido por muchas personas, pudiendo representar un problema de salud pública, ya que prácticamente toda la población está expuesta a este componente a través de su dieta habitual, y como se reporta en muchos países, resulta un asunto complicado para las autoridades de salud y un reto para la comunidad científica, considerando el riesgo potencial sobre la salud humana de sustancias neurotóxicas, genotóxicas y cancerígenas, como la acrilamida, todo lo cual debe ser tenido en cuenta para su divulgación e investigación futura.

Se comprueba que no hay evidencia científica suficientemente convincente hasta la fecha, sobre las cantidades de acrilamida que amparen una restricción de consumo de productos alimenticios en particular. Los expertos concluyen que no se puede establecer una ingesta diaria tolerable (IDT) de acrilamida en alimentos, solo el denominado “límite mínimo de confianza para la dosis de referencia” (BMDL), el cual, según la EFSA,⁽⁵⁾ se ha determinado en un máximo aproximado de 500 µg/kg de peso corporal/día para evitar efectos neurotóxicos.

CONCLUSIONES

Se evidencia que los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes para determinar el riesgo real que representa la acrilamida dietética para la salud del ser humano, particularmente el riesgo de cáncer —al menos en los estudios epidemiológicos en poblaciones humanas. Por ello las investigaciones deben continuar con estudios mejor diseñados desde el punto de vista metodológico, para confirmar o refutar la asociación positiva; también se reafirma el efecto perjudicial a la salud del consumo indiscriminado y exagerado de alimentos sometidos a cocción a elevadas temperaturas, debido a los efectos acumulativos y potencialmente dañinos de las glicotoxinas, particularmente la acrilamida, los cuales pueden expresarse a largo plazo en la salud del ser humano, siendo necesario seguir las recomendaciones de la OMS/FAO: mantener una alimentación saludable, consumiendo una dieta equilibrada y



variada de productos naturales, que aporten numerosos antioxidantes, al igual que el mayor empleo del escaldado o hervido de alimentos, moderando la ingesta de fritos, tostados y horneados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Voyer LE, Alvarado C. Maillard reaction. Pathogenic effects. Medicina (B. Aires). 2019;79(2):137-43. Citado en PubMed; PMID: 31048279.
2. Koszucka A, Nowak A, Nowak I, et al. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(10):1677-92. doi: 10.1080/10408398.2019.
3. Koszucka A, Nowak A. Thermal processing food-related toxicants: A Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59:3579-96. Citado en PubMed; PMID: 30311772.
4. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guidance for Industry: Acrylamide in Foods [Internet]. Maryland: Food and Drug Administration; 2016 [citado 09/02/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-acrylamide-foods>
5. European Food Safety Authority Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on acrylamide in food. EFSA J [Internet]. 2018 [citado 06/02/2021]; 13(6):4104. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4104>
6. Huang M, Jiao J, Wang J, et al. Characterization of acrylamide-induced oxidative stress and cardiovascular toxicity in zebrafish embryos. J. Hazard Mater. 2018;347:451-60. Citado en PubMed; PMID: 29353190.
7. Kacar S, Sahinturk V, Kutlu HM. Effect of acrylamide on BEAS-2B normal human lung cells: Cytotoxic, oxidative, apoptotic and morphometric analysis. Acta Histochem. 2019;121(5):595-603. Citado en PubMed; PMID: 31109687.
8. Zamani E, Shaki F, Abedian Kenari S, et al. Acrylamide induces immunotoxicity through reactive oxygen species production and caspase-dependent apoptosis in mice splenocytes via the mitochondria-dependent signaling pathways. Biomed Pharmacother. 2017;94:523-30. Citado en PubMed; PMID: 28780470.
9. Yamamoto J, Ishihara J, Kotemori A, et al. Validity of Estimated Acrylamide Intake by the Dietary Record Method and Food Frequency Questionnaire in Comparison with a Duplicate Method: A Pilot Study. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2018;64(5):340-6. Citado en PubMed; PMID: 30381624.



10. Kotemori A, Ishihara J, Nakadate M, et al. Validity of a Self-administered Food Frequency Questionnaire for the Estimation of Acrylamide Intake in the Japanese Population: The JPHC FFQ Validation Study. *J Epidemiol.* 2018;28(12):482-7. Citado en PubMed; PMID: 29806636.
11. Kito K, Ishihara J, Yamamoto J, et al. Variations in the estimated intake of acrylamide from food in the Japanese population. *J List Nutr J.* 2020;19:17. Citado en PubMed; PMID: 32085713.
12. Official J the European Union. Commission Regulation (EU) 2017/2158 of 20 November 2017 establishing mitigation measures and benchmark levels for the reduction of the presence of acrylamide in food. Official J the European Union [Internet]. 2017 [citado 10/03/2021];304. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/1f3b45fb-ce6b-11e7-a5d5-01aa75ed71a1/language-en>
13. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(12):3631-43. Citado en PubMed; PMID: 30279139.
14. Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, et al. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev.* 2018 Nov;47:55-66. doi: 10.1016/j.arr.2018.06.005.
15. Michalak J, Czarnowska-Kujawska M, Gujska E. Acrylamide and Thermal-Processing Indexes in Market-Purchased Food. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Nov 27;16(23):4724. Citado en PubMed; PMID: 31783483.
16. Goempel K, Tedsen L, Ruenz M, et al. Biomarker monitoring of controlled dietary acrylamide exposure indicates consistent human endogenous background. *Arch Toxicol.* 2017 Nov;91(11):3551-60. doi: 10.1007/s00204-017-1990-1.
17. Obón-Santacana M, Lujan-Barroso L, Freisling H, et al. Dietary and lifestyle determinants of acrylamide and glycidamide hemoglobin adducts in non-smoking postmenopausal women from the EPIC cohort. *Eur J Nutr.* 2017 Apr;56(3):1157-68. Citado en PubMed; PMID: 26850269.
18. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino JI, et al. The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review. *Nutrients.* 2019 Feb 22;11(2):E462. Citado en PubMed; PMID: 30813302.
19. Moldogazieva NT, Mokhosoiev IM, Mel'nikova TI, et al. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Aug 14;2019:3085756. Citado en PubMed; PMID: 31485289.



20. Ravichandran G, Lakshmanan DK, Raju K, et al. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environ Int.* 2019 Feb;123:486-500. Citado en PubMed; PMID: 30622074.
21. Lee S, Kim HJ. Dietary Exposure to Acrylamide and Associated Health Risks for the Korean Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 19;17(20):7619. Citado en PubMed; PMID: 33086700.
22. Raldúa D, Casado M, Prats E, et al. Targeting redox metabolism: the perfect storm induced by acrylamide poisoning in the brain. *Sci Rep.* 2020 Jan 15;10(1):312. Citado en PubMed; PMID: 31941973.
23. Jozinović A, Šarkanj B, Ačkar Đ, et al. Simultaneous Determination of Acrylamide and Hydroxymethylfurfural in Extruded Products by LC-MS/MS Method. *Molecules.* 2019. May 22;24(10):1971. Citado en PubMed; PMID: 31121914.
24. Bušová M, Bencko V, Veszelits Laktičová K, et al. Risk of exposure to acrylamide. *Cent Eur J Public Health.* 2020 Oct;28(Suppl:S43-6). Citado en PubMed; PMID: 33069180.
25. Chepelev NL, Gagné R, Maynor T, et al. Transcriptional profiling of male F344 rats suggests the involvement of calcium signaling in the mode of action of acrylamide-induced thyroid cancer. *Food Chem Toxicol.* 2017 Sep;107(Pt A):186-200. Citado en PubMed; PMID: 28606764.
26. Chepelev NL, Gagné R, Maynor T, et al. Transcriptional profiling of male CD-1 mouse lungs and Harderian glands supports the involvement of calcium signaling in acrylamide-induced tumors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018 Jun;95:75-90. Citado en PubMed; PMID: 29475067.
27. Gedika S, Erman Erdemlib M, Gulc M, et al. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;95:764-70. Citado en PubMed; PMID: 28892787.
28. Sun G, Qu S, Wang S, et al. Taurine attenuates acrylamide-induced axonal and myelinated damage through the Akt/GSK3 β -dependent pathway. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018 Jan-Dec;32. Citado en PubMed; PMID: 30354842.
29. Krishna G. Oral supplements of combined fructo- and xylo-oligosaccharides during perinatal period significantly offsets acrylamide-induced oxidative impairments and neurotoxicity in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2018 Oct;69(5). Citado en PubMed; PMID: 30683831.
30. Mehmet EE, M Arif A, Eyup A, et al. Acrylamide applied during pregnancy causes the neurotoxic effect by lowering BDNF levels in the fetal brain. *Neurotoxicology and Teratology.* 2018;67:37-43. Citado en PubMed; PMID: 29580927.



31. Hobbs CA, Jeffrey D, Shepard K, et al. Differential genotoxicity of acrylamide in the micronucleus and Pig-a gene mutation assays in F344 rats and B6C3F1 mice. *Mutagenesis*. 2016;31(6):617-26. Citado en PubMed; PMID: 27338305.
32. Radad K, Al-Shraim M, Al-Emam A, et al. Neurotoxic effects of acrylamide on dopaminergic neurons in primary mesencephalic cell culture. *Folia Neuropathol*. 2019;57(2):196-204. Citado en PubMed; PMID: 31556578.
33. Kotemori A, Ishihara J, Zha L, et al. Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Sci*. 2018 Mar;109(3):843-53. Citado en PubMed; PMID: 29288560.
34. Liu R, Sobue T, Kitamura T, et al. Dietary Acrylamide Intake and Risk of Esophageal, Gastric, and Colorectal Cancer: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Sep;28(9):1461-68. Citado en PubMed; PMID: 31186264.
35. McCullough ML, Hodge RA, Um CY, et al. Dietary Acrylamide Is Not Associated with Renal Cell Cancer Risk in the CPS-II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Mar;28(3):616-9. Citado en PubMed; PMID: 30420439.
36. Pelucchi C, Rosato V, Bracci PM, et al. Dietary acrylamide and the risk of pancreatic cancer in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):408-14. Citado en PubMed; PMID: 27836886.
37. Kotemori A, Ishihara J, Zha L, et al. Dietary acrylamide intake and the risk of endometrial or ovarian cancers in Japanese women. *Cancer Sci*. 2018 Oct;109(10):3316-25. Citado en PubMed; PMID: 30063274.
38. Rietjens IM, Dussort P, Günther H, et al. Exposure assessment of process-related contaminants in food by biomarker monitoring. *Arch Toxicol*. 2018 Jan;92(1):15-40. Citado en PubMed; PMID: 29302712.
39. Zhivagui M, Ng AWT, Ardin M, et al. Experimental and pan-cancer genome analyses reveal widespread contribution of acrylamide exposure to carcinogenesis in humans. *Genome Res*. 2019 Apr;29(4):521-31. Citado en PubMed; PMID: 30846532.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rufín-Gómez LA, Delgado-Pérez LG, Méndez-Martínez J. Efectos patogénicos de la acrilamida para la salud. Una revision. Rev Méd Electrón [Internet]. 2022 Mar.-Abr. [citado: fecha de acceso];44(2). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4468/5431>

