



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Eva Molina Pérez

TESIS DOCTORAL

2015



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

**Programa de Doctorado
en Ciencias de la Alimentación**

**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE
EXPOSICIÓN ALIMENTARIA A
ACRILAMIDA EN ESPAÑA**



 **Facultat de Farmàcia**

TESIS DOCTORAL

Eva Molina Pérez

Valencia, 2015



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

 **Facultat de Farmàcia**



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Farmàcia

*Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal*

**Programa de Doctorado con mención a la
Excelencia en Ciencias de la Alimentación**

**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN
ALIMENTARIA A ACRILAMIDA EN ESPAÑA**

Tesis Doctoral

Valencia, 2015

Presentada por:

Eva Molina Pérez

Dirigida por:

Dr. Jordi Mañes Vinuesa

Dra. Lara Manyes i Font

El Dr. Jordi Mañes Vinuesa, Catedrático de Nutrición de la Universidad de Valencia y la Dra. Lara Manyes i Font, Doctora en Farmacia.

INFORMAN QUE:

La licenciada en Farmacia por la Universidad de Valencia D^a Eva Molina Pérez ha realizado bajo nuestra dirección y tutela el trabajo de investigación: **Evaluación del Riesgo de Exposición a Acrilamida en España** durante los años académicos 2013 a 2015.

Y autorizan a la presentación para optar al Título de Doctora.

Burjassot, 20 de febrero de 2015

Dr. Jordi Mañes Vinuesa

Dra. Lara Manyes i Font

Quisiera comenzar agradeciendo a la Dra. Guillermina Font y al Dr. Jordi Mañes la confianza y el apoyo que dio comienzo a este trabajo.

A mis directores de tesis, Dr. Jordi Mañes y Dra. Lara Manyes y a mi supervisora externa la Dra. Guillermina Font por todas las sugerencias y correcciones. Sin duda esta tesis doctoral es el resultado de su inestimable interés.

Gracias especialmente a ti Loren, por tu apoyo incondicional desde el primer día. Gracias por tanto, gracias por todo.

A Alex y Ximo, por vuestro cariño.

A mi familia y en especial a mis padres por indicarme siempre el camino del esfuerzo, la libertad y el respeto.

A Regina.

Gracias a todos por estar siempre conmigo.

*Algunos hombres ven las cosas como son y dicen... ¿Por qué?
Yo sueño con cosas que nunca fueron y digo... ¿Por qué no?*

El Principito (Antoine de Saint-Exupéry)

A Loren, Alex y Xímo

ÍNDICE

Índice de Contenidos

ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XV
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Preámbulo	3
1.2 Antecedentes históricos de acrilamida	5
1.3 La molécula de acrilamida	6
1.4 Situación legislativa actual	8
1.5 Formación de acrilamida y factores que intervienen	9
1.6 Influencia de los factores que intervienen en la formación de acrilamida	27
1.6.1 Influencia del tratamiento de cocción y de factores agronómicos	27
1.6.2 Influencia de precursores en cereales	30
1.6.3 Influencia de precursores en patata	32
1.6.4 Influencia de la temperatura de tostado en café	36
1.7 Vías de exposición humana a acrilamida	37
1.7.1 Exposición tabáquica.....	37

1.7.2 Exposición ocupacional.....	38
1.7.3 Exposición alimentaria.....	39
1.8 Biodisponibilidad oral de acrilamida	50
1.9 Metabolismo y efectos asociados a la exposición humana	52
1.9.1 Toxicocinética de acrilamida	52
1.9.2 Efectos tóxicos de acrilamida.....	62
1.9.2.1 Acrilamida y toxicidad aguda	62
1.9.2.2 Acrilamida y efectos crónicos.....	64
Acrilamida y carcinogénesis	66
Acrilamida y mutagénesis.....	67
Acrilamida y carcinogenicidad.....	70
Acrilamida, teratogenia y embarazo	112
Acrilamida y reproducción.....	115
1.9.2.3 Acrilamida y neurotoxicidad	118
1.9.2.4 Acrilamida e inmunotoxicidad.....	121
1.10 Principios del análisis de un riesgo químico alimentario.....	123
1.10.1 Proceso de Análisis del Riesgo	123
1.10.2 Proceso de Evaluación del Riesgo.....	124
1.10.3 Proceso de Gestión del riesgo	129
1.10.4 Proceso de Comunicación del riesgo	131
1.11 Estrategias para la mitigación de acrilamida	131

1.11.1 Productos a base de patata	139
1.11.2 Productos a base de cereales.....	141
1.11.3 Productos a base de café.....	144
1.11.4 Estrategias dirigidas al consumidor	145
1.12 Métodos analíticos para la determinación de acrilamida	147
2. OBJETIVOS.....	161
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	165
3.1 Métodos de localización y selección de publicaciones	165
3.2 Procedimientos empleados para la evaluación del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida	167
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	173
4.1 Evaluación de los estudios epidemiológicos sobre la relación entre exposición a acrilamida y riesgo de cáncer	173
4.2 Niveles actuales de acrilamida en diferentes alimentos	177
4.3 Exposición alimentaria en diversas regiones geográficas.....	187
4.4 Determinación de la exposición a acrilamida.....	189
4.4.1 Determinación de la exposición a acrilamida en la población española	192
4.4.2 Determinación de la exposición a acrilamida en la Comunidad Valenciana	208

4.5 Caracterización del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida en España.....	213
4. CONCLUSIONES	227
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	233
ANEXO.....	257

Índice de Tablas

Tabla 1. <i>Características químicas de acrilamida</i>	7
Tabla 2. <i>Influencia de la adición de sustancias en la formación de acrilamida</i>	22
Tabla 3. <i>Condiciones de formación de acrilamida en papas bajo diversas condiciones de tratamiento</i>	25
Tabla 4. <i>Condiciones de formación de acrilamida en patatas fritas bajo diversas condiciones de tratamiento</i>	25
Tabla 5. <i>Influencia del tratamiento de cocción y factores agronómicos en la formación de acrilamida</i>	28
Tabla 6. <i>Influencia de precursores en cereales respecto a la formación de acrilamida</i>	31
Tabla 7. <i>Influencia de precursores en patata respecto a la formación de acrilamida</i>	33
Tabla 8. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en la población adulta europea</i>	41
Tabla 9. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en la población adulta de países no europeos</i>	43
Tabla 10. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en población adulta, datos globales</i>	44
Tabla 11. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en mujeres de países mediterráneos</i>	45

Tabla 12. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en mujeres de países europeos no mediterráneos</i>	46
Tabla 13. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en la población infantil hasta 6 años</i>	47
Tabla 14. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en la población infantil y adolescente europea</i>	48
Tabla 15. <i>Exposición alimentaria a acrilamida en la población infantil, datos globales</i>	50
Tabla 16. <i>Efectos de la exposición a acrilamida (INSHT, 2011)</i>	63
Tabla 17. <i>Dosis Letal 50 (LD₅₀) de acrilamida en modelos animales</i>	64
Tabla 18a. <i>Resumen de ensayos in vitro sobre propiedades mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas de acrilamida</i>	72
Tabla 18b. <i>Resumen de ensayos in vivo sobre propiedades mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas de acrilamida</i>	74
Tabla 19. <i>Resumen estudios epidemiológicos sobre propiedades mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas de acrilamida</i>	83
Tabla 20. <i>Estudios sobre acrilamida y cáncer de órganos sensibles a hormonas</i>	97
Tabla 21. <i>Estudios sobre acrilamida y cáncer colorrectal</i>	104
Tabla 22. <i>Estudios sobre acrilamida y cáncer de páncreas</i>	109
Tabla 23. <i>Estudios sobre acrilamida y teratogenia</i>	113
Tabla 24. <i>Estudios sobre acrilamida y reproducción</i>	116

Tabla 25. Estudios sobre acrilamida e inmunotoxicidad	122
Tabla 26. Estrategias para la mitigación de acrilamida durante el cocinado	132
Tabla 27. Nuevos métodos de extracción de la muestra de acrilamida.....	155
Tabla 28. Niveles máximos recomendados por la Comisión Europea sobre contenido de acrilamida en alimentos vendidos (2011 y 2013)	184
Tabla 29. Alimentos que presentan el mayor contenido de acrilamida según datos publicados	186
Tabla 30. Alertas por acrilamida publicadas en RASFF	187
Tabla 31. Media de consumo de acrilamida dietética en subcohorte española basada en un cuestionario de 24h (Freisling et al., 2013)	188
Tabla 32. Fuentes de datos para el cálculo de la ingesta diaria de acrilamida	192
Tabla 33. Contenido medio de acrilamida en los distintos grupos de alimentos	193
Tabla 34. Contribución de los distintos grupos de alimentos a la ingesta diaria de acrilamida	196
Tabla 35. Equivalencias en la denominación de producto para el cálculo de la ingesta	198
Tabla 36. Peso medio de la población española (INE, 2001)	199
Tabla 37. Datos de consumo de acrilamida dietética en otras poblaciones y recomendaciones internacionales.....	201

Tabla 38. <i>Ingesta de acrilamida en la población española ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) según las bases de datos consultadas</i>	202
Tabla 39. <i>Ingesta de acrilamida en la población valenciana ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) según las bases de datos consultadas</i>	209
Tabla 40. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día)</i>	216
Tabla 41. <i>Márgenes de Exposición para distintas sustancias cancerígenas</i>	220
Tabla 42. <i>Margen de Exposición (MOE) de acrilamida a nivel internacional(FAO/OMS, 2010)</i>	221
Tabla 43. <i>Margen de Exposición (MOE) de acrilamida en la población española y valenciana</i>	222
Tabla 44. <i>Valores medios hallados en diferentes alimentos en Europa durante los años 2007-2010 (EFSA)</i>	259
Tabla 45. <i>Valores de acrilamida hallados en alimentos según diversas fuentes consultadas (orden alfabético)</i>	262
Tabla 46a. <i>Ingesta de acrilamida en la población española - Hombres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día)(Base de datos de consumo en los hogares, MAGRAMA, 2013)</i>	268
Tabla 46b. <i>Ingesta de acrilamida en la población española – Mujeres($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día)(Base de datos de consumo en los hogares, MAGRAMA, 2013)</i>	269
Tabla 47a. <i>Ingesta de acrilamida en la población española – Hombres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día)(ENIDE, 2011)</i>	270

Tabla 47b. <i>Ingesta de acrilamida en la población española – Mujeres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día)(ENIDE, 2011)</i>	271
Tabla 48a. <i>Ingesta de acrilamida en la población de la Comunidad Valenciana – Hombres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día(MAGRAMA, 2013)</i>	272
Tabla 48b. <i>Ingesta de acrilamida en la población de la Comunidad Valenciana – Mujeres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día (MAGRAMA, 2013)</i>	273

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura química de acrilamida	7
Figura 2. Contribución (%) de los macronutrientes a la ingesta total de energía (ENIDE, 2011)	10
Figura 3. Contribución (%) de los grupos de alimentos a la ingesta de carbohidratos (ENIDE, 2011)	10
Figura 4. Contribución (%) a la ingesta diaria de energía de los diferentes grupos de alimentos (ENIDE, 2011)	11
Figura 5. Mecanismo de formación de acrilamida	14
Figura 6. Metabolismo de acrilamida	55
Figura 7. Mecanismo de biotransformación de acrilamida	58
Figura 8. Metodología para la determinación del riesgo	125
Figura 9. Estrategias del Codex Alimentarius (2009) para la mitigación de acrilamida	138
Figura 10. Principales métodos de análisis de acrilamida	148
Figura 11. Métodos de extracción de acrilamida	153
Figura 12. Evolución de la estrategia de control y mitigación de acrilamida en Europa	178

Figura 13. <i>Productos alimenticios que permanecen estables en su contenido de acrilamida (2007-2010)</i>	179
Figura 14. <i>Productos alimenticios que presentan disminución de su contenido de acrilamida (2007-2010)</i>	180
Figura 15. <i>Productos alimenticios que oscilan en su contenido de acrilamida (2007-2010)</i>	181
Figura 16. <i>Productos alimenticios que presentan aumento de su contenido de acrilamida (2007-2010)</i>	182
Figura 17. <i>Metodología para la estimación de la exposición a sustancias químicas a partir de la dieta</i>	191
Figura 18. <i>Consumo per cápita de los productos alimenticios en España...</i>	195
Figura 19. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de hombres españoles (MAGRAMA, 2013)</i>	204
Figura 20. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de hombres españoles (ENIDE, 2013)</i>	205
Figura 21. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de mujeres españolas (MAGRAMA, 2013)</i>	206
Figura 22. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de mujeres españolas (ENIDE, 2011)</i>	207

Figura 23. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de hombres valencianos (MAGRAMA, 2013)</i>	211
Figura 24. <i>Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de mujeres valencianas (MAGRAMA, 2013)</i>	212

Índice de Abreviaturas

AAHb	Aductos de acrilamida con hemoglobina
AESAN	Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición
APC	Poliposis adenomatosa coli
BMD	Dosis de referencia (Benchmark Dose)
BMDL	Benchmark dose lower confidence limit
CCR	Cáncer colorrectal
CEV	Aducto del resto N-terminal de valina en la hemoglobina y acrilamida
CG	Cromatografía de Gases
CL	Cromatografía Líquida
CONTAM	Comisión Técnica de Contaminantes de la Cadena Alimentaria
CP	Cáncer de Páncreas
DDA	Dosis diaria admisible
EDT	Estudio de Dieta Total
EFS o SPE	Extracción en fase sólida
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EM	Espectrometría de Masas
ENIDE	Evaluación Nutricional de la Dieta Española
EPIC	Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición
EUFI	European Food Information Council
FDA	Agencia de Medicamentos y Fármacos (EEUU)
CFC	Cuestionario de Frecuencia Alimentaria
GAHb	Aductos de glicidamida con hemoglobina
GST	Glutación-S-transferasa

Hb	Hemoglobina
HEATOX	Proyecto de investigación sobre Toxinas Alimenticias Generadas por Calor
IARC	Agencia Internacional de Investigación del cáncer
ILSI	Instituto de Ciencias de la Vida Internacional
IPCS	Programa Internacional de Seguridad Química
IPCS	Programa Internacional de Seguridad Química
IRMM	Institute for Reference Materials and Measurements
JECFA	Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios
KRAS	Kirsten-ras proto-oncogén
LOAEL	Nivel Mínimo de Efecto Adverso Observable (Lowest Observed Adverse Effect Level)
LOD	Límite de Detección
LOQ	Límite de Cuantificación
MOE	Margen de Exposición
MRM	Monitorización de reacción múltiple
NLCS	Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer
NO	Óxido Nítrico
NOAEL	Nivel sin efecto adverso observable (No observed adverse effect level)
OD	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRM	Productos de la Reacción de Maillard
RASFF	Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos
RR	Riesgo relativo
TTC	Umbral de preocupación toxicológica (Threshold of Toxicological Concern)

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Preámbulo

La acrilamida es actualmente un motivo de preocupación en salud pública, en concreto de seguridad alimentaria. Se trata de un monómero con efectos neurotóxicos, cancerígenos y genotóxicos en modelos animales y con toxicidad sobre la reproducción masculina y en el desarrollo fetal.

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en Europa. La comprensión de los factores de riesgo es fundamental para establecer estrategias de prevención. La investigación sobre acrilamida es un tema de máximo interés para la comunidad científica y las autoridades tal y como demuestra la revisión de más de 200 estudios recientemente publicados. La cuestión está siendo abordada por las principales autoridades internacionales de seguridad alimentaria.

Acrilamida se descubrió como contaminante de los alimentos en 2002 (Tareke et al., 2002). Los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes para determinar el riesgo real que representa para el ser humano, por eso es importante continuar con las investigaciones.

Existen tres fuentes de exposición: ocupacional, tabaco y dieta. Se forma en alimentos de consumo cotidiano por la población general que presentan un alto contenido en almidón y se cocinan a elevadas temperaturas (>120°C). Es un subproducto de la reacción de Maillard en la que los azúcares reductores reaccionan con el aminoácido asparragina.

Los estudios de toxicidad en humanos son muy limitados, prácticamente restringidos a exposición ocupacional.

El potencial carcinógeno de acrilamida en humanos todavía no ha sido demostrado con solidez, aunque se han publicado asociaciones significativas con algunos tipos de cáncer basadas en estudios epidemiológicos. Ante los resultados obtenidos en animales la sustancia ha sido clasificada en el grupo 2A, “probable carcinogénico en humanos”, por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer.

Acrilamida puede representar un riesgo para la salud pública puesto que su presencia en la dieta afecta prácticamente a toda la población. La población se clasifica en dos grupos respecto a acrilamida: consumidor medio y alto consumidor. Entre los altos consumidores se encuentra la población infantil y adolescente por su consumo habitual elevado de cereales y productos a base de patatas. El pan y el café son otros de los alimentos que contribuyen de forma excepcional a la exposición de acrilamida.

Las autoridades deben adoptar las medidas necesarias para informar al público cuando existan motivos para sospechar que un alimento puede presentar un riesgo para la salud. Sin embargo, en algunas situaciones como en el caso de acrilamida, la incertidumbre científica no consigue esclarecer todos los aspectos. En estos casos, la aplicación del principio de cautela en la gestión del riesgo permite determinar las acciones a llevar a cabo para proteger la salud pública.

Evaluar el riesgo de un compuesto cancerígeno genotóxico no es tarea sencilla por el riesgo de indicar un nivel umbral que pueda transmitir inconscientemente una falsa sensación de seguridad. El enfoque elegido es el Margen de Exposición (MOE), utilizado para priorizar las preocupaciones en salud pública.

Para calcular el MOE es necesario establecer en primer lugar la dosis-respuesta en modelos animales y posteriormente estimar la exposición alimentaria en humanos.

1.2 Antecedentes históricos de acrilamida

La acrilamida es un compuesto conocido desde la década de los cincuenta que tiene múltiples aplicaciones en la industria química: floculante para potabilización de agua, sellador para cimentación de presas y túneles, fabricación de poli(acrilamida) para el tratamiento del agua potable y residual, elaboración de pegamento, de papel y cosméticos así como en la síntesis de plásticos y colorantes. Tiene utilidad en biotecnología para la preparación de muestras como el gel de poli(acrilamida) para separación de moléculas cargadas (United States Environmental Protection Agency, 2013).

La alarma sobre acrilamida comenzó en 1997 cuando se detectaron signos de colapso y muerte en ganado vacuno en la península Bjäre, en el sur de Suecia. Se habían inyectado alrededor de 1.400 toneladas de sellador a base de acrilamida en las grietas de las paredes de un túnel ferroviario y se habían contaminado las aguas subterráneas y de superficie. Trabajadores del túnel sufrieron entumecimiento debido a la neurotoxicidad del

compuesto y las vacas presentaron los síntomas anteriormente descritos tras beber de la corriente de agua contaminada (Reynolds 2002).

Hasta el año 2002, la preocupación sobre acrilamida se centraba principalmente en la exposición laboral de trabajadores y en el tabaquismo. El interés en el ámbito de la seguridad alimentaria de este tóxico surge en el año 2002, cuando científicos suecos advierten sobre la presencia de acrilamida en patatas fritas y pan tostado y afirman que la dieta es la principal vía de exposición a través de alimentos de gran consumo (Tareke et al., 2002).

El alto nivel de interés despertado entre la comunidad científica inicia una carrera de investigación con el objeto de comprender su formación, el verdadero riesgo que supone para la salud y las estrategias aplicables para reducir su formación en los productos alimenticios. Tanto es así que en esta última década la investigación de acrilamida ha aumentado en gran medida centrándose principalmente en determinar los mecanismos que dan lugar a la síntesis, las rutas metabólicas de transformación y los mecanismos de toxicidad.

1.3 La molécula de acrilamida

Se trata de una amida, compuesto orgánico soluble en agua, etanol, metanol, dimetiléter y acetona e insoluble en heptano y benceno. Su aspecto es un polvo blanco cristalino y su estructura se representa en la figura 1.

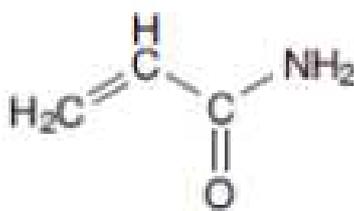


Figura 1. Estructura química de acrilamida

Se conoce químicamente como **2-propenamida** aunque también responde a otros nombres como amida del ácido acrílico, monómero de acrilamida, etilencarboxamida, propenamida y vinil-amida.

Es una molécula estable a temperatura ambiente, aunque cuando se encuentra en partículas finamente dispersas puede explotar violentamente al fundirse o exponerse a agentes oxidantes y a la luz ultravioleta. Es un material combustible que desprende gases tóxicos e irritantes (INSHT, 2011).

Tabla 1. Características químicas de acrilamida

Fórmula molecular	Peso molecular	Solubilidad en agua a 25°C	Punto de ebullición	Punto de fusión
CH ₂ CHCONH ₂	71.1	204 g/100 ml	192.6°C	84.5°C

Acrilamida es un monómero altamente reactivo utilizado en sectores muy dispares. Es ampliamente conocido como componente del humo del tabaco y está clasificado desde el año 1994 en el grupo 2A –“probable carcinogénico en humanos”- por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, 1994).

1.4 Situación legislativa actual

Según la legislación europea vigente, acrilamida es un monómero autorizado en la fabricación de material polimérico para su contacto con alimentos. No obstante, la regulación señala que la sustancia no debe migrar hacia el alimento en cantidades detectables, entendiendo que el límite de migración específica (LME) aplicable para esta sustancia es 0 mg/kg en objetos plásticos que vayan a entrar en contacto con alimentos (Reglamento (UE) N° 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos, 2011).

En 1998, el Consejo Europeo estableció en su Directiva relativa a la calidad de las aguas de consumo humano un límite máximo de acrilamida de 0,10 µl/l, referido a la concentración monomérica residual, calculada con arreglo a las características de la migración máxima del polímero en contacto con el agua (Consejo Europeo, 1998). La Ley de Agua Potable de Estados Unidos regula el mismo nivel que en Europa (US EPA, 2013)

Por el momento, en Europa no existe legislación relativa a la presencia de acrilamida en alimentos. No obstante, la industria alimentaria ha desarrollado medidas voluntarias para su mitigación con el objeto de ayudar a los responsables de la producción y transformación a encontrar formas de reducir los niveles de acrilamida en sus productos. Las autoridades europeas han realizado un seguimiento de la presencia de acrilamida en diferentes grupos de alimentos y han publicado recomendaciones respecto a los niveles máximos y su control (Comisión Europea, 2007, 2010, 2011 y 2013). El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en

Aditivos Alimentarios (JECFA) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recomiendan reducir la presencia de acrilamida en los alimentos así como recoger datos de concentración de acrilamida en los alimentos listos para su consumo.

En septiembre de 2014, la Comisión Técnica de Contaminantes de la Cadena Alimentaria, dependiente de EFSA, ha iniciado una consulta pública sobre un proyecto de dictamen científico relativo a acrilamida en alimentos. El documento incluye una evaluación de la exposición alimentaria a la sustancia, una evaluación de los riesgos toxicológicos y una caracterización de los riesgos para la salud humana (EFSA, 2014).

1.5 Formación de acrilamida y factores que intervienen

Es necesario conocer las vías de formación de acrilamida en los alimentos y las rutas metabólicas que sufre en humanos para comprender las posibles estrategias de reducción de su contenido.

La acrilamida es una sustancia inexistente en el alimento no transformado. Se trata de un producto generado durante los procesos tecnológicos y/o culinarios que se aplican durante la transformación del alimento y en los que se utiliza calor (tostado, horneado, fritura, etc.). En las primeras investigaciones, se evidenció que su presencia se debía a procesos de elaboración a altas temperaturas en alimentos ricos en almidón, como patata y cereales (Tareke et al., 2002).

Los productos amiláceos constituyen un gran porcentaje en la dieta española.

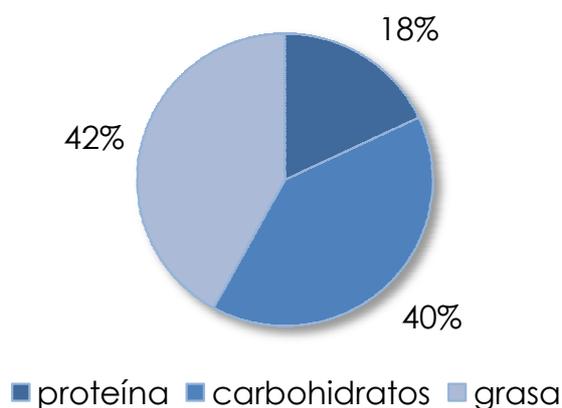


Figura 2. Contribución (%) de los macronutrientes a la ingesta total de energía (ENIDE, 2011)

Según la Encuesta Nacional de Ingesta (ENIDE, 2011) basada en datos recogidos durante los años 2009 y 2010, los hidratos de carbono ocupan el 40% de la ingesta energética total.

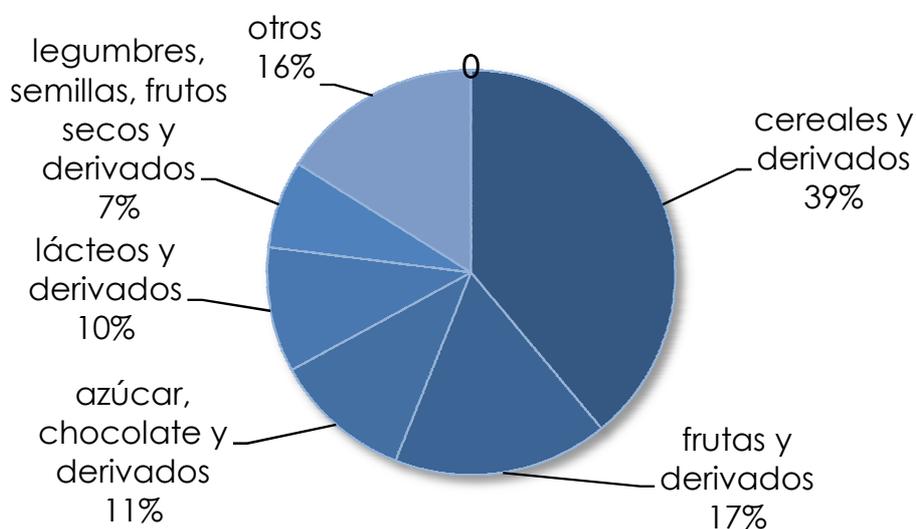


Figura 3. Contribución (%) de los grupos de alimentos a la ingesta de carbohidratos (ENIDE, 2011)

La mayor contribución de carbohidratos corresponde a los cereales (39%), seguidos del grupo de frutas (17%), azúcar, chocolate y derivados (11%) y de los lácteos y derivados.



Figura 4. Contribución (%) a la ingesta diaria de energía de los diferentes grupos de alimentos (ENIDE, 2011)

En cuanto a la contribución de los diferentes grupos de alimentos a la ingesta diaria, los cereales, fuente principal de carbohidratos, constituyen el 17%.

Los productos de cereales son una valiosa fuente de energía en forma de carbohidratos complejos (Curtis et al., 2014). Actualmente, el problema de los contaminantes que se forman en el procesado de alimentos es uno de los más difíciles a los que se enfrentan la industria y las autoridades por eso

cualquier cuestión relacionada con su seguridad es una cuestión verdaderamente complicada ya que el riesgo debe equilibrarse con el beneficio nutricional que aportan.

Vías de formación

Actualmente se conoce que acrilamida puede formarse mediante diversos mecanismos (Moreno Navarro et al., 2007):

- a) Directamente a partir de los aminoácidos libres.
- b) A partir de la acroleína procedente del glicerol formado mediante una ruta marginal de degradación térmica de lípidos, principalmente por la degradación del aceite durante la fritura (ruta marginal).
- c) Mediante la deshidratación/descarboxilación de algunos ácidos orgánicos comunes como el ácido málico, láctico o cítrico.

Acrilamida es una de las muchas sustancias químicas que se forman en la reacción de Maillard durante el calentamiento de los productos amiláceos. Esta reacción es un proceso no enzimático de pardeamiento, que genera compuestos que aumentan el sabor y el color de los alimentos. Durante este proceso, los aminoácidos libres reaccionan con los azúcares como glucosa, lactosa y fructosa, dando lugar a los Productos de la Reacción de Maillard (PRM), responsables de que los alimentos se coloren a dorado y se potencien los aromas y los sabores apetitosos. No se pueden eliminar estos compuestos puesto que se necesitaría modificar las rutas químicas en las que se forma el color, sabor y textura de los alimentos elaborados (Mottram, 2002).

Otros PRM que se forman durante la aplicación de calor en los alimentos son las nitrosaminas, las aminas heterocíclicas, el furano y su derivado hidroximetilfurfural (Mottram, 2002).

Aunque en la formación de acrilamida intervienen muchos factores como la cantidad y tipo de carbohidratos presentes en el alimento, el tipo de aminoácidos y la presencia de precursores, es conocido que la temperatura del proceso de cocción junto con el tiempo al que se somete el alimento a esta temperatura y las posibles combinaciones de ambos factores son determinantes en la formación de acrilamida (Tareke et. al, 2002).

Los principales alimentos en los que se forma acrilamida son los alimentos ricos en almidón, polisacárido de origen vegetal formado a su vez por dos polisacáridos, amilosa (cadena lineal) y amilopectina (cadena ramificada).

Factor aminoácido asparragina

El aminoácido causante de la reacción es asparragina, que al reaccionar con los azúcares reductores forma el compuesto tóxico.

En la Reacción de Maillard los aminoácidos libres, al ser sometidos a calentamiento, reaccionan con los compuestos carbonilos de los azúcares reductores formando la base de Schiff. El paso clave en la formación de acrilamida es la descarboxilación de la base para convertirse en imina, compuesto intermediario en la Reacción de Maillard, la cual puede liberar directamente acrilamida o bien formarla de manera indirecta mediante la acción de su precursor 3-aminopropionamida (Zyzak et al., 2003).

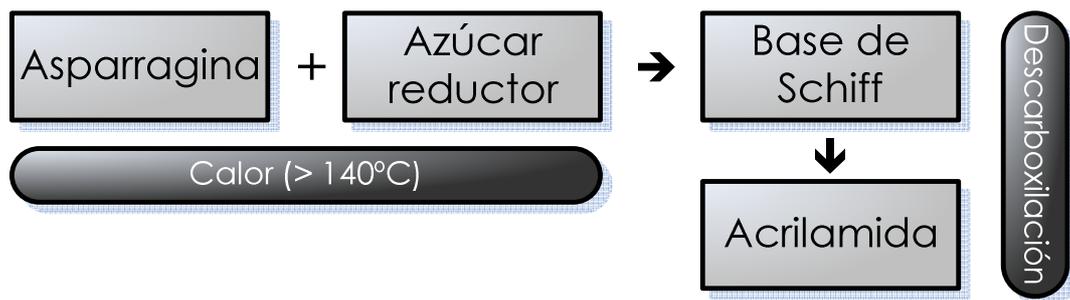


Figura 5. Mecanismo de formación de acrilamida

Se conoce que acrilamida no es un producto final de la reacción sino un producto intermedio que puede estar sujeto a degradación (Moreno Navarro et al., 2007). Zyzak et al., (2003) demostraron mediante experimentos de marcaje radiactivo que el nitrógeno de la amida de asparragina es la fuente de nitrógeno de acrilamida.

Tanto el aminoácido asparragina como los azúcares reductores forman parte de la composición química de las plantas. Cualquier estrategia para reducir la formación de acrilamida debe contemplar el contenido de estos nutrientes en el alimento.

Muttucumaru et al. (2014) prestan atención a la relación entre las concentraciones de aminoácido y azúcar, y el potencial de formación de acrilamida en patatas. La conclusión de su estudio es que la reducción tanto de asparragina libre como de azúcar debe ser un objetivo primordial en las patatas pero que, principalmente la reducción de la concentración de asparragina libre es la forma más probable de reducir la formación de acrilamida en los productos de patata, conservando las características que definen estos productos y que son demandadas por el consumidor.

Un estudio de patatas modificadas genéticamente para inhibir la asparragina sintetasa en el tubérculo indica que, a pesar de reducir hasta 20 veces la concentración de asparragina libre todavía se pueden producir patatas fritas con niveles relativamente elevados de acrilamida (Rommens et al., 2008). Los autores del estudio ponen de relieve otros factores que influyen en la formación de acrilamida: concentración de glicina, matriz de producto, humedad del tubérculo, presencia de antioxidantes y el factor más importante, los azúcares reductores. El estudio indica que una reducción de asparragina es necesaria pero no suficiente para garantizar bajos niveles de formación de acrilamida durante el tratamiento térmico de la patata.

Factor azúcar reductor

En cuanto a la fuente de carbonilo, Zyzak et al. (2003) afirman que a medida que la cadena de azúcar se hace más corta, el carbonilo se encuentra más disponible para el ataque nucleófilo de la α -amino de asparragina, por tanto, los azúcares de cadena más corta son más reactivos en el mecanismo de formación.

Van Der Fels-Klerx et al., (2014) realizan un estudio sobre galletas y sugieren que la cinética de formación de acrilamida e hidroximetilfurfural (HMF) mediante técnicas de desecación (horneado) puede depender del estado físico de los precursores. Cuando la temperatura de la masa alcanza aproximadamente 180°C, la sacarosa comienza su fusión y se produce un fuerte aumento del contenido de azúcar reductor acelerando la tasa de formación de acrilamida y de HMF. Esto indicaría que el estado físico de la

sacarosa tiene un papel importante en la cinética de formación. En los métodos de horneado, los azúcares deben primero derretirse para poder reaccionar con asparragina y producir acrilamida. Esto explicaría por qué la fructosa es más reactiva (forma más acrilamida en tiempos de calentamiento comparables) que la glucosa. La temperatura de fusión de fructosa es de hecho inferior (127°C) a la de la glucosa (157°C) y a la de sacarosa cristalina (180°C).

Factor pH

Una de las estrategias empleadas para conseguir la disminución de formación de acrilamida en patatas es sumergir el producto crudo en ácidos o soluciones con bajo pH. Este pretratamiento hace que el grupo amino de asparragina adquiera protones y se previene la reacción de Maillard porque impide su unión con azúcares reductores (Morales et al., 2014).

Factor temperatura

La reacción química se desencadena por encima de los 100°C, aunque parece ser que la síntesis se acelera a partir de 140°C. Estas temperaturas se alcanzan fácilmente en los procesos de fritura y horneado, tanto industrial como doméstico, en cambio, el proceso de hervido de alimentos no es suficiente para su formación por no superar los 100°C. Existen estudios que avalan la formación de acrilamida durante la cocción de almidón en autoclave (Masson et al., 2007).

La acrilamida se forma principalmente en la superficie del producto alimenticio puesto que es la zona donde se alcanzan con mayor rapidez las temperaturas desencadenantes y se mantienen durante más tiempo. En cambio, el interior del alimento no alcanza la temperatura adecuada porque el tiempo de tratamiento, en general, no es suficiente para ello. Existe una correlación lineal entre el tiempo, temperatura de cocinado y el índice de pardeamiento que adquieren los alimentos así como con la formación de pirazinas en los estadios iniciales de la Reacción de Maillard (Moreno Navarro et al., 2007). Algunos investigadores apuntan incluso a que el índice de pardeamiento se puede considerar como un indicador fiable de la concentración de acrilamida en galletas (Isleroglu et al., 2012).

De hecho, en los últimos años, se ha informado sobre la existencia de correlación lineal entre el color que presenta el alimento procesado térmicamente y su contenido en acrilamida. Mogol y Gökmen (2014) discuten sobre el análisis de imágenes basada en la visión por ordenador. Este método ofrece grandes ventajas como herramienta de control de procesos en línea y ya está ampliamente establecido en la industria alimentaria para la inspección rápida de defectos de calidad. Según los autores también podría aplicarse a la vigilancia de la seguridad alimentaria como técnica de bajo coste, rápida y fiable.

Isleroglu et al. (2012), investigaron los efectos del método de cocción y la temperatura sobre el dorado superficial y la formación de acrilamida en galletas utilizando diferentes tipos de horno: convección natural, convección forzada y hornos de vapor mixtos. Según estos autores, la formación de acrilamida y el índice de pardeamiento en las galletas

responden a una cinética de reacción de primer orden, ofreciendo unas constantes de velocidad de reacción (k) en el rango de 0,023 a 0,077 (min^{-1}) y 0,019 a 0,063 (min^{-1}), respectivamente.

El efecto de la temperatura de cocción en el color superficial y en la concentración de acrilamida sigue una ecuación tipo Arrhenius, con energías de activación para la concentración de acrilamida de 6,87 a 27,84 kJ/mol y para el índice de pardeamiento de 19,54 a 35,36 kJ/mol, para cualquier tipo de horno.

A temperaturas superiores a 200°C la descomposición de triacilglicéridos libera glicerol que puede reaccionar con acroleína tras la deshidrogenación. En una reacción adicional, acroleína puede formar ácido acrílico por oxidación o un radical acrílico intermedio. En presencia de una fuente de nitrógeno ambas especies pueden formar acrilamida en condiciones apropiadas. Cuando acrilamida se forma mediante la acroleína o mediante la deshidratación/descarboxilación de ácidos orgánicos no hay intervención de asparragina, el origen del nitrógeno de la molécula de acrilamida posiblemente es el amoníaco liberado en los procesos de desaminación (Matthäus y Norbert, 2014).

Factor humedad

Las altas temperaturas y las bajas condiciones de humedad son necesarias para la formación de acrilamida siguiendo la ruta de reacción de Maillard. Debido a la evaporación de agua, la distribución de temperatura no es uniforme en el alimento por causa de la resistencia de la matriz a la transferencia de calor. Este hecho hace que, por ejemplo en una misma

porción de patata frita, el porcentaje de acrilamida desde su superficie hasta su centro geométrico no sea el mismo en todas las zonas. En el caso de patatas críps (papas), este comportamiento depende principalmente del grosor de la rodaja. El contenido de humedad presente en la patata disminuye rápidamente a altas temperaturas, factor importante cuando se diseña un proceso de fritura para evitar que se seque la superficie de la patata. Los altos niveles de temperatura del proceso de fritura y la baja humedad favorecen la formación de acrilamida por la rápida deshidratación, por lo que se hace muy relevante la relación contenido de agua/temperatura de fritura/temperatura interna de la patata durante la fritura. Por encima de 150°C, la producción de acrilamida aumenta de forma significativa, posiblemente a esta temperatura la humedad del producto se encuentra por debajo de los valores mínimos críticos y la reacción de Maillard se acelera. Se demuestra así la importancia del contenido en humedad (Masson et al., 2007).

Delgado et al. (2014) estudiaron la influencia de la humedad en tortitas de maíz llegando a la misma conclusión, cuanto más cercana está la actividad de agua (a_w) de 1, menor acrilamida se forma en la tortita tras su fritura a 180°C durante 25 segundos.

Grado de insaturación del aceite:

La cinética de formación de acrilamida y su posterior degradación está determinada por la composición de la patata y las variables de proceso. La patata aporta diferente concentración de precursores dependiendo de la variedad y de las características del suelo del cultivo, del periodo de cosecha y de las condiciones de almacenamiento postcosecha. Las

variables de proceso fundamentales son la temperatura del aceite, el tiempo de fritura y ciertas propiedades de la patata como pH, actividad de agua, capilaridad y porosidad (Masson et al., 2007). Otros autores apuntan a que el grado de insaturación del aceite también influye en la formación de acrilamida. Así Lim et al (2014) han estudiado la incidencia de formación en el proceso de fritura de batata en distintos tipos de aceite, y concluyen que los aceites con menor grado de insaturación producían una concentración de acrilamida inferior que los aceites más insaturados (Lim et al., 2014b).

En cuanto al estado de oxidación e hidrólisis del aceite de fritura existen estudios que afirman que este factor no influye significativamente en el contenido final de acrilamida. Sin embargo, la hidrólisis del aceite genera elevados contenidos de glicósidos que pueden modificar la tensión superficial entre el agua de la superficie del alimento y el aceite no polar, modificando la transferencia de calor desde el aceite hacia el alimento. Por otra parte, algunos autores afirman que el contenido de acrilamida se incrementa del orden de 10 veces en las patatas críps (papas) sometidas a fritura a 150°C en aceite usado en relación al mismo proceso en aceite nuevo (Masson et al., 2007). Lim et al (2014) también han encontrado una influencia muy significativa en el uso consecutivo del aceite de fritura en la producción de acrilamida, multiplicando entre 2-5 veces su contenido tras 10 ciclos de fritura.

Estabilidad de acrilamida en el tiempo:

En relación a la estabilidad de acrilamida durante el almacenamiento, en la mayoría de productos la acrilamida se mantiene estable durante períodos prolongados de almacenamiento, en cambio, aquéllos alimentos con alto contenido en grupos tiol como el café o cacao en polvo se observa una disminución del contenido durante el almacenamiento por la reacción de acrilamida con estos grupos (Moreno Navarro et al., 2007).

Se ha estudiado el efecto de la temperatura durante esta fase, obteniéndose datos sobre el contenido de acrilamida en patatas fritas prefabricadas refrigeradas y almacenadas a 4°C y en las mantenidas en congelación, siendo doble el contenido de las primeras respecto a las segundas. Esto se debe a que, aunque el contenido en asparragina no se ve afectado por su conservación en ambientes a bajas temperaturas (menores a 10°C) previo al procesamiento industrial, sí se produce la liberación de los azúcares reductores impulsores de la reacción durante el almacenamiento en refrigeración (Moreno Navarro et al., 2007). Por otro lado, al congelar las patatas críps en nitrógeno líquido inmediatamente después de la fritura, se elimina el calor residual del proceso de fritura y se reduce la formación de acrilamida en comparación con el almacenamiento a temperatura ambiente (Masson et al., 2007).

Influencia de la adición de sustancias en la formación de acrilamida

Se han publicado estudios que ensayan la influencia de la adición de diferentes componentes alimentarios en la formación de acrilamida. En la tabla 2 se presenta un esquema de algunos de ellos.

Tabla 2. *Influencia de la adición de sustancias en la formación de acrilamida*

Sustancia añadida	Producto alimenticio	Influencia sobre AA	Referencia
5% Cloruro sódico	Masa panaria	Aumento	Claus et al., 2008
Bicarbonato sódico y amónico	Extrusionados de maíz	Aumento	Masatcioglu et al., 2014
Proteasas (enzima panario)	Bollos de pan	Aumento	Claus et al., 2008
Vitaminas hidrosolubles	Productos de aperitivo fritos (sistema modelo)	Disminución del 50%	Zeng et al., 2009
Vacío	Café tostado	Disminución del 50%	Anese et al., 2014
Cisteína	Masa panaria	Disminución del 50%	Claus et al., 2008
Extracto de té verde	Patatas fritas	Disminución del 62%	Morales et al., 2014

Claus et al., (2008) ensayaron la influencia del cloruro sódico (NaCl) sobre las actividades enzimáticas, los precursores y la formación de acrilamida en pan con levadura. Para ello, fermentaron masa panaria en diferentes

concentraciones de sal y observaron un aumento de los azúcares reductores a mayores concentraciones de sal. Este efecto puede explicarse por una inhibición de crecimiento de la levadura causada por la concentración de sal, de forma que la levadura no es capaz de metabolizar la misma cantidad de azúcares conduciendo a valores más elevados en la masa fermentada. En el ensayo, el contenido de asparragina no pudo ser determinado porque el uso de intercambiadores iónicos durante el procedimiento de derivatización hizo imposible el análisis de las muestras que contenían más del 3% de NaCl. La concentración de acrilamida disminuyó con las dosis más bajas de sal hasta alcanzar un mínimo en el 2%, que refleja el nivel más bajo de azúcares reductores. Por tanto, las concentraciones óptimas para reducir al mínimo los niveles de acrilamida son del 1-2% de NaCl, que se utilizan generalmente en la elaboración de pan industrial (Blom et al., 2009).

Se ha investigado el potencial de modificación sobre la formación de acrilamida de las vitaminas. Las vitaminas solubles en agua (biotina, piridoxina, piridoxamina, y ácido L-ascórbico) muestran un efecto inhibitor potente de los enlaces durante la formación de acrilamida en el sistema modelo desarrollado por los investigadores pero su efecto inhibitor es menor en alimentos reales (Zeng et al., 2009).

Otro factor de estudio se encuentra en la influencia de las enzimas utilizadas en la producción de pan industrial (amilasa, amiloglucosidasa y, en menor medida, proteasas). Claus et al., (2008) estudiaron su impacto sobre el contenido de acrilamida para concluir que, con una excepción, los mejorantes panarios utilizados en el ensayo no tuvieron impacto en el contenido de acrilamida. Sin embargo, cabía esperar un aumento de los

niveles de acrilamida cuando los mejorantes panarios incluían proteasas con actividad exopeptidasa, de hecho, Sternzym GA 5071, una preparación que comprende las actividades de amilasa y amiloglucosidasa, aumentó notablemente el contenido de acrilamida. Parece ser que la razón de esta observación podría ser la abundancia del aminoácido alanina en estas enzimas (Blom et al., 2009).

Masatcioglu et al., (2014) han investigado los efectos de los diferentes ingredientes y condiciones de procesamiento en extrusionados de maíz. Parece no tener un efecto en la formación de acrilamida el tipo de azúcar reductor. En cambio, sí tienen una clara influencia el incremento de la temperatura de la boquilla de salida y la adición de agentes químicos de fermentación (bicarbonato de sodio y bicarbonato de amonio), aumentando los niveles de formación. Consiguieron una disminución de acrilamida con el aumento de la humedad en las formulaciones junto con la inyección de CO₂ en comparación con la extrusión convencional.

La mayor disminución de acrilamida sin afectar la aceptación sensorial del producto final se obtuvo sumergiendo las patatas en extracto de té verde antes de la fritura. Se trata de un procedimiento simple y económico con potencial aplicación en hogares y en la industria (Morales et al., 2014).

Influencia de diferentes pretratamientos en la formación de acrilamida

Diversos estudios han evaluado la formación de acrilamida en patata aplicando diferentes métodos de pretratamiento y diferentes condiciones de transformación para conocer su influencia en el contenido de acrilamida.

Tabla 3. Condiciones de formación de acrilamida en papas bajo diversas condiciones de tratamiento

Tratamiento térmico	Pre-tratamiento aplicado	Método analítico	Contenido de AA	Referencia
Fritura a 180°C/5 min	Escaldado con agua del grifo	LC-MS/MS	232 µg/kg	Mestdagh et al., 2008
Fritura a 170°C/11 min	-	HPLC	4318 µg/kg	Rommens et al., 2008
Fritura a 180°C/5 min	-	LC-MS/MS	5069 µg/kg	Mestdagh et al., 2008

En el caso de las papas (crisps) el proceso de escaldado es una estrategia importante en la reducción de la formación de acrilamida porque produce la extracción de azúcares reductores disminuyendo su disponibilidad para la Reacción de Maillard (Mestdagh et al., 2008).

Tabla 4. Condiciones de formación de acrilamida en patatas fritas bajo diversas condiciones de tratamiento

Tratamiento térmico	Pre-tratamiento aplicado	Método analítico	Contenido de AA	Referencia
Fritura	Inmersión en ácido ascórbico (1g/L)/1 min	GC-MS	120 µg/kg	Morales et al., 2014
Fritura	Inmersión en ácido ascórbico (10g/L)/1 min	GC-MS	170 µg/kg	Morales et al., 2014
Fritura a 180°C/5 min	Escaldado con agua del grifo	LC-MS/MS	254 µg/kg	Mestdaghe t al., 2008
60°C/60 min con agitación magnética	Vacío de 2.67 a 6.67 Pa a 60°C/1h	HPLC-MS	345 µg/kg	Anese et al., (2010)

Tabla 4. Continuación

Tratamiento térmico	Pre-tratamiento aplicado	Método analítico	Contenido de AA	Referencia
Fritura a 180°C/5 min	-	LC-MS/MS	833 µg/kg	Mestdaghe et al., 2008
Fritura a 168°C/2 min y 45 s.	Escaldado 8 min/74°C Pirofosfato sódico 1%/71°C Prefritura 200°C/45 s Congelación 20 min.	HPLC	861 µg/kg	Rommens et al., 2008
Fritura a 168°C/4 min	Escaldado 8 min/74°C Pirofosfato sódico 1%/71°C Prefritura 200°C/45 s Congelación 20 min.	HPLC	1153 µg/kg	Rommens et al., 2008
Fritura a 170°C/1 min	Secado de las tiras crudas	LC	2075 µg/kg	Pedreschi et al., 2008

Según se desprende de los estudios expuestos en la tabla 4, la inmersión en ácidos, el escaldado y el pretratamiento con vacío son buenas estrategias de pretratamiento para reducir la formación de acrilamida durante la fritura de las patatas.

La inmersión en ácidos o soluciones con un pH bajo evita la reacción de Maillard porque ayuda a que el grupo amino de asparragina adquiera protones, impidiendo la unión con los azúcares reductores (Mestdaghe et al., 2008)

Anese et al., (2014) examinaron la influencia del vacío durante el proceso de tostado de café y observaron una reducción de acrilamida del 50% en

comparación con el café tostado mediante el método tradicional con un mínimo impacto sobre las propiedades organolépticas del producto.

1.6 Influencia de los factores que intervienen en la formación de acrilamida

Acrilamida se encuentra en los productos alimenticios y se conoce que su nivel puede variar en un mismo alimento incluso en un coeficiente de 100 o más dependiendo de factores como el método de cocción y la marca del producto (Obon-Santacana et al., 2013 ; Zubeldia Lauzurica et al., 2007).

Una serie de países europeos han unido sus esfuerzos en el proyecto HEATOX (Toxinas Alimenticias Generadas por Calor), con especial atención en la acrilamida. En el proyecto participan veinticuatro socios procedentes de once Estados miembros de la Unión Europea, así como Chile, Noruega, Suiza y Turquía (Comisión Europea, 2003).

En este contexto, algunas líneas de investigación han optado por analizar la influencia del contenido y/o disminución de los precursores presentes en el alimento crudo sobre la posible reducción del contenido de acrilamida en el producto final. Paralelamente otros estudios han intentado aportar información sobre las interacciones de acrilamida con otros componentes de la matriz de los alimentos.

1.6.1 Influencia del tratamiento de cocción y de factores agronómicos

La formación de acrilamida se ve afectada por diversos factores durante el procesamiento de los alimentos: temperatura y tiempo del proceso de calentamiento, humedad, tiempo de almacenamiento, etc. También influyen aspectos agronómicos durante el cultivo de las materias primas.

Tabla 5. *Influencia del tratamiento de cocción y factores agronómicos en la formación de acrilamida*

Producto	Factor	Efecto	Fuente
Achicoria	Aplicación de nitrógeno en cultivo	Aumenta asparragina libre	Loaëc et al., 2014
Achicoria	Privación de azufre en cultivo	Aumenta asparragina libre	Loaëc et al., 2014
Achicoria	Secado	Reduce asparragina libre	Halford et al., 2007
Patata	Aceite poliinsaturado	Aumenta formación acrilamida	Lim et al., 2014
Patata	Aceite poliinsaturado	Aumenta formación acrilamida	Urbančič et al., 2014

Comenzando con los aspectos agronómicos, Loaëc et al., (2014) han encontrado, por un lado que la concentración de asparragina libre en las raíces de achicoria varía mucho dependiendo de la variedad y del año, y por otro lado que se produce un aumento en el nivel de asparragina libre en respuesta a la aplicación de nitrógeno en el cultivo. Asimismo, parece ser que el proceso de secado reduce la concentración de asparragina libre en las raíces de achicoria (Loaëc et al., 2014b). También la disponibilidad de azufre ha demostrado ser particularmente importante ya que con su privación se produce un aumento en los niveles de asparragina en el grano de cereales y en consecuencia, en la formación de acrilamida (Halford et al., 2007).

Paralelamente, existen factores que también pueden afectar a la concentración de acrilamida según las distintas elaboraciones de alimentos. En función de los hábitos culturales, como la preparación de café espresso o americano, o la preparación de algunos alimentos con adición de aditivos o coadyuvantes alimentarios con fuentes de nitrógeno como el bicarbonato de amonio en productos de panadería.

En cuanto al aceite de fritura, existen estudios que afirman que también contribuye notablemente en la formación de acrilamida tanto la poliinsaturación del aceite (mayor formación de acrilamida) como el número de ciclos de fritura realizados con el mismo aceite, posiblemente debido a los productos de la oxidación lipídica primaria y secundaria tras frituras consecutivos (Lim et al., 2014). Esta conclusión coincide con los autores Urbančič et al., (2014) que confirman que la formación de acrilamida en patatas fritas se correlaciona significativamente con la formación de compuestos polares totales en el aceite durante el proceso de fritura.

El tipo de cocción también influye en la cantidad de acrilamida formada en el alimento. Palazoğlu et al., (2010) compararon dos formas distintas de preparar patatas fritas, en el horno o mediante fritura convencional y concluyeron que en el proceso de fritura, el nivel de acrilamida aumentó con la temperatura de fritura, en cambio en el horneado el mayor nivel de acrilamida se observó en las patatas fritas preparadas a 170°C y no a temperaturas mayores (180°C y 190°C).

1.6.2 Influencia de precursores en cereales

Curtis et al., (2010) se plantearon identificar los factores que determinan la formación de acrilamida en harina de centeno e intentar establecer las relaciones entre las variedades y las condiciones ambientales para el control de las concentraciones de precursores. Los autores hallaron que acrilamida se correlaciona significativamente con asparragina, sacarosa y con los azúcares totales. Contrariamente, encontraron una correlación menos significativa con fructosa y la formación de acrilamida no se vio afectada por el contenido en humedad. Una clara conclusión del estudio es que el principal factor limitante en la formación de acrilamida en la harina de centeno es la asparragina libre, al igual que en el trigo.

Los análisis mostraron que la concentración de asparragina libre en el grano está bajo control genético, pero también se ve afectada por el entorno, como se ha demostrado en otros estudios para el trigo (país de origen, año de cosecha, plagas, enfermedades, etc.). La mayor concentración de asparragina libre en el grano se relaciona directamente con un mayor rendimiento del salvado en la molienda. Los análisis de molienda de trigo han mostrado que las fracciones de salvado contienen concentraciones mayores de asparragina que las fracciones de harina blanca, y en el estudio de Curtis et al., (2010) los datos indican que la afirmación también es cierta para el centeno. El pan crujiente de centeno se elabora generalmente con grano entero y, aunque esto significa que los niveles de acrilamida son probablemente más altos de lo que serían si la fracción de salvado fuera eliminada, hay que señalar que hay evidencias sobre los

beneficios para la salud asociados con el consumo de productos de cereales integrales.

Tabla 6. *Influencia de precursores en cereales respecto a la formación de acrilamida*

Producto	Factor	Efecto	Fuente
Harina de centeno	Asparragina	Factor limitante	Curtis et al., 2010
Harina de centeno	fructosa	Aumenta formación de acrilamida	Curtis et al., 2010
Trigo	privación de azufre del suelo	Aumenta asparragina libre	Curtis et al., 2010
Centeno	privación de azufre del suelo	No influye en asparragina libre	Curtis et al., 2010

Por otro lado, el trigo responde a la privación de azufre del suelo mediante la acumulación de altos niveles de asparragina libre en el grano. Esto aumenta el riesgo de formación de acrilamida, por lo que garantizar que el cultivo de trigo tenga un suministro adecuado de azufre (la recomendación actual es de 15-20 kg/ha) es un factor clave para la mitigación del riesgo de formación de acrilamida en los productos derivados del trigo.

Sin embargo, en el caso del centeno, este estudio pone de manifiesto que la concentración de asparragina en el grano no está relacionada con la disponibilidad de azufre en el suelo, incluso cuando los niveles de azufre del suelo eran muy bajos lo que sugiere que las plantas de centeno son capaces de adquirir suficiente azufre incluso en condiciones muy adversas. Por consiguiente, ninguna de las muestras de grano tenía una

concentración de azufre inferior a 1,0 g/kg, nivel que se ha asociado con niveles muy altos de asparragina libre y la formación de acrilamida en el trigo. La concentración de azufre en el grano de centeno no se correlaciona con las concentraciones de aminoácidos libres, incluyendo asparragina, o con la formación de acrilamida. En cambio, las altas concentraciones de nitrógeno sí se asociaron con altas concentraciones de aminoácidos libres, incluyendo, asparragina y azúcares, y con el riesgo de acrilamida, al igual que ocurre con el grano de trigo (Curtis et al., 2010).

Una conclusión importante que se desprende es que el reconocimiento del centeno como un cereal de alto riesgo en la formación de acrilamida puede ser inmerecido. El centeno se usa casi exclusivamente en grano entero para dar un color relativamente oscuro y una textura crujiente a los productos integrales y sus propiedades intrínsecas no dan lugar a niveles altos de acrilamida.

Precisamente, los autores plantean como posible estrategia para la mitigación del problema de acrilamida la selección de variedades de centeno existentes y la creación de nuevas variedades de baja concentración de asparragina libre en el grano.

1.6.3 Influencia de precursores en patata

Sanny et al., (2012) se plantearon obtener información sobre la eficacia de utilizar patatas con bajas concentración de azúcares para la fritura. Para minimizar los efectos de los factores que influyen en la formación de acrilamida, estandarizaron la fritura en 177°C durante 165 segundos. El estudio demuestra que la reducción de la concentración de azúcares en

tiras de patata parcialmente fritas era una medida de control eficaz para reducir las concentraciones de acrilamida en este producto. La variedad Lady Claire se conoce como una variedad con bajo contenido en azúcares reductores. Es la variedad preferida en la producción de patatas fritas (Palazoğlu et al., 2010).

Sin embargo, otros factores como el perfil de temperatura-tiempo del aceite de fritura también deben ser estrictamente controlados para reducir aún más la variación de acrilamida en patatas fritas.

Tabla 7. *Influencia de precursores en patata respecto a la formación de acrilamida*

Producto	Factor	Efecto	Fuente
Patata frita	Azúcares reductores	Factor limitante	Sanny et al., 2012
Patata	Almacenamiento frigorífico	Aumenta azúcares reductores	Halford et al., 2014
Patata	Azúcares reductores	Factor limitante	Marchettini et al., 2013
Patata	Asparragina	Factor limitante	Marchettini et al., 2013

El almacenamiento es una cuestión importante para la industria de la patata en Europa, América del Norte y en otras regiones templadas debido a que los tubérculos de patata deben ser almacenados durante largos períodos de tiempo para permitir el suministro de materia prima durante todo el año. El estudio de Halford et al., (2014) indica que los azúcares reductores se acumulan rápidamente en los tubérculos de patata

almacenados en respuesta a la temperatura (9°C). Las concentraciones de azúcares reductores aumentaron en la mayoría de las variedades durante el almacenamiento tardío, destacando la importancia de no utilizar las patatas sobrepasando el tiempo de almacenamiento prescrito. En cambio, dos variedades (Maris Piper -blanca- y Markies) mantuvieron estables los niveles durante el almacenamiento, lo que puede hacer de estas variedades una valiosa opción para la producción de patatas chips (papas) en las últimas etapas del almacenamiento (Halford et al., 2012).

La concentración de glucosa fue el factor más importante en la correlación con la formación de acrilamida, y también hubo una correlación significativa entre el total de azúcares reductores y la formación de acrilamida. Este es un punto importante porque la medición de los azúcares reductores totales es relativamente simple usando la prueba de Benedict o Fehling (Halford et al., 2012).

Por otro lado, tanto la concentración total de aminoácidos libres como la concentración de asparragina libre se correlacionan con la formación de acrilamida en las variedades para patata frita, pero no en las variedades para patata chip (papas). Esta compleja relación entre las concentraciones de azúcares reductores y aminoácidos libres y la formación de acrilamida contrasta con la situación en los cereales, en los que la concentración de asparragina libre es el factor principal (Halford et al., 2012).

Marchettini et al., (2013) centran la atención en la relación entre calidad nutricional y formación potencial de acrilamida en dos variedades diferentes de patata de cultivo biológico y una variedad de alto rendimiento. Los autores evitan la influencia de los aminoácidos y otros

compuestos derivados de la aplicación de herbicidas y fitohormonas utilizando patatas y aceite de oliva virgen extra de cultivo biológico. El aceite de oliva fue analizado con anterioridad para garantizar unos niveles mínimos de contaminación por compuestos organoclorados (PCB y plaguicidas). Para la determinación del potencial de formación de acrilamida, las patatas fueron ralladas y se frieron a 170°C durante 5 minutos utilizando varios tipos de aceite (aceite de oliva virgen, aceite de cacahuete, aceite de mezclas de semillas).

Los autores hallaron que los niveles de acrilamida de la variedad Quarantine blanca genovesa fueron inferiores en cualquier medio de fritura a los hallados en las otras dos variedades. Incluso las patatas de la variedad Quarantine blanca genovesa tienen niveles de acrilamida por debajo del límite de detección (<LOD) tras la fritura con aceite de oliva y aceite de cacahuete. Esta variedad presenta cantidades muy inferiores de asparragina y azúcares reductores respecto a las otras dos variedades (Rossa de Colfiorito y Kennebec).

Marchettini et al., (2013) concluyen que, en general, la formación de acrilamida en las variedades de patata estudiadas es proporcional a la concentración de azúcares reductores y asparragina por lo que parece existir una correlación entre las concentraciones de acrilamida y las altas concentraciones de asparragina y azúcares reductores, en concreto de glucosa y fructosa.

Los niveles de acrilamida producidos en todas las muestras de las variedades de patata Kennebec (variedad comercial de alto rendimiento),

fritas en diferentes aceites, son las más altas, a pesar de que sus contenidos en azúcares son intermedios.

Entre las tres variedades de patata, el contenido de azúcar varía más que el contenido de asparragina, lo que indica el papel crucial de la glucosa y la fructosa para la formación de acrilamida en patatas. Los bajos niveles de la glucosa y fructosa hallados en la variedad Quarantine blanca genovesa, en comparación con Rossa di Colfiorito y Kennebec, confirman la teoría de que la formación de acrilamida por medio de la reacción de Maillard debe ser el mecanismo principal.

1.6.4 Influencia de la temperatura de tostado en café

A nivel mundial existen dos especies de café con importancia comercial, *Coffea arabica* (arábica) y *Coffea canephora* (robusta) que se caracterizan por su diferente contenido en minerales, sustancias volátiles, ácidos clorogénicos y cafeína. Summa et al., (2007) pretendieron comprobar la influencia del tostado en la formación de acrilamida.

Está bien documentado que las altas temperaturas que se producen durante el tostado generan los PRM, entre ellos se encuentra acrilamida como compuesto negativo y las melanoidinas como compuesto apreciado por su capacidad antioxidante. La acrilamida se forma en el inicio de la etapa de tostado y un tueste más intenso de los granos de café es una forma de disminuir la concentración de acrilamida. Desafortunadamente, este aumento de la carga térmica también elimina su capacidad antioxidante, modifica negativamente las propiedades organolépticas del producto final y podría generar otros compuestos indeseables.

1.7 Vías de exposición humana a acrilamida

Acrilamida es un compuesto tóxico que penetra en el organismo mediante diferentes vías, ya que no hay evidencia científica de producción endógena de acrilamida en el cuerpo humano (INSHT, 2011):

- (a) Inhalación (ocupacional o tabáquica)
- (b) Absorción cutánea y a través de mucosas
- (c) Ingesta de alimentos con acrilamida

Según datos incluidos en su ficha internacional de seguridad química (CAS nº 79-06-1) publicada por el Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS) y la Comisión Europea (CE), los efectos de la exposición durante un tiempo corto conllevan irritación local y posible afección del sistema nervioso central. Los efectos de una exposición prolongada o repetida apuntan hacia alteraciones tanto del sistema nervioso central como del periférico.

Cabe señalar su peligrosidad para el medio ambiente con especial atención a la toxicidad en peces (Friedman, 2003).

1.7.1 Exposición tabáquica

La exposición humana a acrilamida se ha atribuido históricamente a la acción de la sustancia en el ámbito ocupacional y a través del humo del tabaco, afectando tanto a fumadores activos como a aquellos que respiran involuntariamente el humo. El tabaco es una fuente importante de

exposición a acrilamida (Moreno Navarro et al., 2007). Según Obon-Santacana et al., (2013), los fumadores presentan niveles medios de aductos de hemoglobina-acrilamida de al menos 3-4 veces superiores respecto a los no fumadores.

La relación entre la exposición tabáquica y la función tiroidea ha sido estudiada por científicos taiwaneses. Los autores estudiaron una cohorte de adolescentes y adultos jóvenes (n=793) y asociaron concentraciones urinarias elevadas de ácido mercaptúrico (AAMA), un metabolito de acrilamida, con niveles disminuidos de tiroxina T4 libre (Lin et al., 2015).

1.7.2 Exposición ocupacional

En relación a la exposición ocupacional, los datos son poco claros y limitados. La forma de exposición varía en función del tipo de trabajo pero generalmente se produce a través de la piel de las manos durante el proceso de polimerización y mediante aspiración del polvo cuando se manipula el monómero de acrilamida. La piel proporciona una barrera que reduce la absorción de acrilamida aunque los trabajadores expuestos presentan altas prevalencias de entumecimiento de pies y manos, calambres en piernas, irritación y descamación de la piel, dolor de cabeza y disnea. Cuando la exposición se produce mediante aspiración de vapores, los síntomas son irritación de ojos y piel así como parálisis del sistema cefalorraquídeo (Pennisi et al., 2013).

En una pequeña cohorte (1986) de 371 trabajadores expuestos a acrilamida a través de colorantes orgánicos, la mortalidad por cáncer fue mayor de lo esperado, principalmente debida a cáncer del aparato digestivo y del

sistema respiratorio. No obstante los autores concluyeron que el estudio no apoyaba una relación causa efecto entre la exposición a acrilamida en el lugar de trabajo y la mortalidad global, el total de tumores malignos, o cualquier tipo específico de cáncer (Sobel et al., 1986).

Posteriormente, Marsh et al., (1999) en una cohorte de 8.500 trabajadores con exposición ocupacional potencial hallaron poca evidencia de riesgo de mortalidad debido a procesos cancerígenos.

1.7.3 Exposición alimentaria

En cuanto a la exposición mediante la ingesta, se trata de una consecuencia del tratamiento a altas temperaturas de alimentos para su transformación. Durante el proceso aparecen contaminantes químicos cuya formación es inherente a la técnica empleada: aminos heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), nitrosaminas y acrilamida. Se trata de compuestos tóxicos que, además de disminuir el valor nutricional del alimento, tienen una incidencia negativa en la salud del consumidor.

La ingesta de acrilamida ha sido estimada mediante diversos estudios publicados en los últimos años por la comunidad científica.

No obstante, Freisling et al., (2012) señalan que la evaluación de la ingesta de acrilamida es particularmente difícil puesto que los niveles dependen en gran medida de la naturaleza y el alcance del tratamiento térmico de los alimentos y porque los métodos de preparación varían entre las poblaciones participantes de los estudios. Para su evaluación suelen utilizarse encuestas de recordatorio dietético de 24h (R24H) mediante las

cuales es posible recoger datos descriptivos suficientes sobre las fuentes de acrilamida a través de los alimentos ingeridos. Este tipo de encuestas ofrecen mediciones comparables en estudios multicéntricos como es el caso de la Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) mediante la estandarización de procedimientos sobre estructura de la entrevista, descripción y cuantificación de alimentos y los controles de calidad.

Cabe destacar que el contenido de acrilamida puede variar en gran medida dentro de los mismos alimentos. Con el objeto de reducir la variabilidad en la evaluación de la ingesta de acrilamida basada en el cuestionario R24H, generalmente todos los modelos multivariados se ajustan por la ingesta total de energía, ya que algunos estudios informan de que la validez de la evaluación de la exposición alimentaria de acrilamida mejora tras este ajuste (Obon-Santacana et al., 2013).

Tabla 8. Exposición alimentaria a acrilamida en la población adulta europea

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Dinamarca	0.21	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Bélgica	0.37	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Países Bajos	0.40	2008	Acrilamida dietética y riesgo de cáncer	Mucci et al., 2008
Finlandia (hombres 25-44 años)	0.41	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Francia	0.43	2012	Exposición alimentaria a acrilamida en Francia: resultados del segundo estudio de dieta total francesa	Sirot et al., 2012
Suecia	0.45	2008	Acrilamida dietética y riesgo de cáncer	Mucci et al., 2008
Holanda	0.48	2014	Revisión sistemática sobre acrilamida dietética y cáncer humano	Virk-Baker et al., 2014
Noruega	0.48	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Francia (adultos > 15 años)	0.50	2008	Acrilamida dietética y riesgo de cáncer	Mucci et al., 2008
Suecia	0.56	2009	Evaluación de la exposición a acrilamida y el riesgo de cáncer de próstata en Suecia mediante cuestionario de frecuencia alimentaria y niveles de aducto de hemoglobina	Wilson et al., 2009a

Tabla 8. Continuación

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Irlanda	0.59	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Reino Unido	0.61	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Polonia	0.67	2012	Exposición a la acrilamida en la dieta de la población elegida de Sur de Polonia	Zajac et al., 2013

La exposición alimentaria a acrilamida en la población adulta europea oscila entre 0.21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día de Dinamarca y 0.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día de Polonia. No obstante, la mayoría de países presentan una exposición similar entre 0.40-0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día.

Las fuentes principales de acrilamida difieren entre los países europeos debido a los diferentes hábitos alimenticios relacionados con los ingredientes y con las técnicas culinarias. De hecho, EPIC evidencia que la ingesta de acrilamida difiere aproximadamente en tres veces entre los países que participan en el estudio (Obon-Santacana et al., 2013).

Tabla 9. Exposición alimentaria a acrilamida en la población adulta de países no europeos

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Hong Kong	0.21	2014	Exposición alimentaria a la acrilamida en adultos de Hong Kong: resultados del primer estudio de dieta total en Hong Kong	Wong et al., 2014
EEUU	0.40	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
China	0.28	2012	Exposición dietética de la población china a la acrilamida	Zhou et al., 2013

Las estimaciones realizadas en países no europeos presentan un nivel de exposición a acrilamida similar a la de los países europeos.

Tabla 10. Exposición alimentaria a acrilamida en población adulta, datos globales

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Dieta occidental	0.44	2012	Comparación de la ingesta de acrilamida en dietas occidentales y en pautadas utilizando técnicas probabilísticas y programación lineal	Katz et al., 2012
Consumidor medio (internacional)	1-4	2005	64° Reunión del Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 2005

En cuanto a la exposición a acrilamida calculada mediante la evaluación de la dieta occidental, los datos de nuevo coinciden con la exposición de la mayoría de países europeos que han calculado su exposición. No obstante, el cálculo realizado por el Comité de Aditivos Alimentarios de FAO/OMS (2005) ofrece una oscilación mucho mayor, entre 1-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día.

Tabla 11. *Exposición alimentaria a acrilamida en mujeres de países mediterráneos*

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg pc}/\text{día}$	Año	Título	Fuente
Italia	0.2 ± 0.1	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Grecia	0.3 ± 0.1	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Grecia	0.3 ± 0.1	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio en EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
España	0.3 ± 0.2	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Francia	0.4 ± 0.2	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014

Las mujeres presentan un perfil de exposición ligeramente inferior a la población general y se observa que no hay grandes diferencias entre los valores de exposición de los diferentes países mediterráneos (tabla 11) y los no mediterráneos (tabla 12).

Tabla 12. Exposición alimentaria a acrilamida en mujeres de países europeos no mediterráneos

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg pc}/\text{día}$	Año	Título	Fuente
Noruega	0.3 ± 0.1	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio en EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Suecia	0.3 ± 0.2	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Noruega	0.3 ± 0.1	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Suecia	0.38	2006	Estudio prospectivo sobre ingesta de acrilamida y cáncer colorrectal en mujeres	Mucci et al., 2006
Alemania	0.4 ± 0.2	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Países Bajos	0.5 ± 0.2	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Dinamarca	0.5 ± 0.2	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014
Reino Unido	0.5 ± 0.3	2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio, EPIC	Obon-Santacana et al., 2014

En relación a la población infantil menor de seis años (tabla 13) se observa una alta exposición en relación a la población adulta, posiblemente debida a su menor peso corporal y a la elevada contribución de los cereales infantiles durante las primeras etapas de la alimentación (hasta 3 años) o de los productos a base de patata en la segunda etapa (hasta 6 años).

Tabla 13. *Exposición alimentaria a acrilamida en la población infantil hasta 6 años*

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Finlandia (niños de 3 años)	1.01	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
Holanda (niños 1-6 años)	1.04	2014	Revisión sistemática sobre acrilamida dietética y cáncer humano	Virk-Baker et al., 2014
EEUU (niños 2-5 años)	1.26	2008	Acrilamida dietética y riesgo de cáncer	Mucci et al., 2008
Turquía (1-3 años)	1.43	2012	Exposición a acrilamida entre niños turcos a través de alimentos para bebés a base de cereales	Cengiz et al., 2013

Asimismo, la población infantil y adolescente presenta un perfil de exposición elevado respecto a los adultos debido al consumo habitual en su dieta de productos con alto contenido en acrilamida (tabla 14).

Tabla 14. Exposición alimentaria a acrilamida en la población infantil y adolescente europea

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg pc}/\text{día}$	Año	Título	Fuente
Alemania (7-19 años)	0.30	2004	La toxicidad de la acrilamida y la evaluación de su exposición en alimentos para bebés	Erkekoğlu et al., 2010
Alemania (1-7 años)	0.43	2004	La toxicidad de la acrilamida y la evaluación de su exposición en alimentos para bebés	Erkekoğlu et al., 2010
Dinamarca (niños 4-14 años)	0.39	2013	Problemas actuales de acrilamida en la dieta: formación, mitigación y evaluación de riesgos	Pedreschi et al., 2014
España (niños 11-14 años)	0.53	2012	Evaluación de la ingesta de acrilamida en niños españoles de 11-14 años que consumen una dieta tradicional y equilibrada	Delgado-Andrade et al., 2012
Francia	0.69	2012	Exposición alimentaria a acrilamida en Francia: resultados del segundo estudio de dieta total francesa	Sirot et al., 2012
Alemania (niños 4-6 años)	1.20	2008	Acrilamida dietética y riesgo de cáncer	Mucci et al., 2008
Países Bajos (niños 4-6 años)	1.00	2008	Acrilamida dietética y riesgo de cáncer	Mucci et al., 2008
Polonia (16-18 años mujeres)	1.04	2010	Estimación de la exposición alimentaria a la acrilamida de los adolescentes polacos de un entorno urbano	Wyka et al., 2014

Tabla 14. Continuación

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Polonia (16-18 años hombres)	1.18	2010	Estimación de la exposición alimentaria a la acrilamida de los adolescentes polacos de un entorno urbano	Wyka et al., 2014
Polonia (6-12 años)	1.51	2012	Exposición a la acrilamida en la dieta de la población elegida de Sur de Polonia	Zajac et al., 2013

La variabilidad de exposición en la población infantil difiere entre los diferentes países, observamos una exposición en los adolescentes alemanes inferior que la exposición de los adultos europeos en general y que supone una cuarta parte de la exposición de los adolescentes polacos.

A pesar de ello, los niños españoles entre 11-14 años evaluados por Delgado-Andrade et al. (2012) tienen una exposición similar a los adultos europeos (tabla 8) y con un nivel intermedio entre las poblaciones infantiles evaluadas.

Tabla 15. Exposición alimentaria a acrilamida en la población infantil, datos globales

País de la estimación	AA en $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pc/día	Año	Título	Fuente
Europa (niños de 3-10 años)	0.70- 2.05	2011	Niveles de acrilamida en alimentos entre 2007-2009 y evaluación del riesgo	European Food Safety Authority (EFSA) 2011
Europa (adolescentes 11-17 años)	0.43-1.4	2011	Niveles de acrilamida en alimentos entre 2007-2009 y evaluación del riesgo	European Food Safety Authority (EFSA) 2011
Consumidor extremo	0.6-3.5	2005	64° Reunión del Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 2005

Según los valores calculados por organismos internacionales (EFSA y FAO/WHO) que se exponen en la tabla 15, la población infantil tiene una exposición mayor a acrilamida que los adultos y el rango de exposición es muy amplio.

1.8 Biodisponibilidad oral de acrilamida

Bjellaas et al., (2007) administraron acrilamida a ratones mediante dos vías, por un lado acrilamida marcada con ^{14}C mediante inyección subcutánea y por otro mediante ingestión dietética de pan crujiente. Dado que la recuperación urinaria de metabolitos en ambos casos fue prácticamente

idéntica, los autores sugieren que la biodisponibilidad de acrilamida a través de la dieta es prácticamente completa.

Schabacker et al.,(2004) realizaron un estudio utilizando un modelo celular de carcinoma humano con células Caco-2 según el cual los monómeros de acrilamida son altamente biodisponibles y atraviesan la monocapa celular a través de difusión pasiva.

A pesar de que la exposición a acrilamida a través de la dieta presenta una absorción rápida y efectiva, la matriz del alimento puede interferir en su biodisponibilidad ya que acrilamida contiene un doble enlace terminal muy reactivo que puede interactuar con los ingredientes alimentarios, en especial con proteínas, ADN y ARN. Por ejemplo, en alimentos ricos en proteínas, como carne y pescado, la absorción de acrilamida es menor, disminuyendo su biodisponibilidad ya que la forma unida no puede atravesar por difusión la monocapa de células Caco-2.

Además, en condiciones fisiológicas in vitro, acrilamida se une principalmente a los grupos tiol de las proteínas puesto que son los más reactivos. A su vez, acrilamida también se une con residuos de aminoácidos de las proteínas, concretamente con residuos de cisteína. Esta reacción se produce principalmente a valores de pH alcalino, y por tanto yeyuno, íleon y colon (pH entre 7-8) actúan como primer paso intestinal disminuyendo considerablemente la acrilamida libre. Schabacker et al.,(2004) llegan a la conclusión de que acrilamida se puede unir a las proteínas alimentarias en condiciones fisiológicas en el intestino o en condiciones suaves de cocción (80°C) por lo que una dieta rica en proteínas puede reducir la biodisponibilidad de acrilamida.

Kim et al., (2015) han diseñado un método para conocer la biodisponibilidad oral de acrilamida mediante la determinación simultánea de acrilamida y su metabolito oxidado glicidamida en diferentes matrices de rata (plasma, orina y 14 tejidos). La concentración de glicidamida es mayor en la glándula tiroides, seguido de corazón, bazo, músculo, cerebro, piel, estómago, intestino grueso, riñón, pulmón y grasa. Su distribución en el hígado y el intestino delgado es mínima.

En cuanto a la acrilamida que una embarazada ingiere con la dieta, Moreno Navarro et al.,(2007) observaron que entre el 10-50% pasa al feto a través de la barrera placentaria, confirmando las conclusiones de Schettgen et al., 2004. Asimismo, pequeños niveles de acrilamida son excretados a través de la leche materna, por lo que es recomendable que las embarazadas y madres lactantes no consuman altas cantidades de alimentos contaminados con acrilamida.

1.9 Metabolismo y efectos asociados a la exposición humana

1.9.1 Toxicocinética de acrilamida

Absorción:

Los estudios llevados a cabo en animales muestran que acrilamida se absorbe a través de todas las vías de exposición. Los estudios sugieren que en todas las especies la vía oral es la más completa y se absorbe rápidamente a través de la piel y de las mucosas en casos de inhalación(Erkekoğlu et al., 2010).

Algunas fuentes de exposición son el agua de consumo, que podría aportar 0.25 µg/kg al día y el humo del tabaco con un aporte de 1-2 µg/kg por cigarrillo (Moreno Navarro et al., 2007). Esta última fuente puede ser confundida en la evaluación de la exposición a acrilamida a partir de datos de cuestionarios dietéticos (Beland et al., 2013), por eso la mayoría de ellos seleccionan individuos no fumadores.

Aunque la mayoría de los transportadores presentan especificidad de sustrato, algunos también aceptan moléculas estructuralmente cercanas. La urea es el equivalente más próximo a acrilamida que se transporta activamente a través del intestino. Los transportadores de urea identificados catalizan su transporte desde la zona basolateral hacia la región apical. La urea impregna pasivamente las membranas celulares a través del cotransportador de glutamato de sodio. Schabacker et al., (2004) marcan radiactivamente el glutamato en células Caco-2 para probar si acrilamida también interactúa en este sistema de captación. No se observa inhibición del transporte de glutamato a través de estas células por acrilamida, incluso a concentraciones altas de acrilamida (2 mM), indicando que acrilamida pasa fácilmente en ambas direcciones a través de la monocapa de células Caco-2 mediante difusión pasiva.

Distribución:

Según algunos estudios publicados, la distribución de acrilamida en los tejidos no es afectada significativamente ni por la dosis ni por la vía de administración. Las concentraciones más altas se pueden hallar en los eritrocitos y, a pesar de la importancia de sus efectos neurológicos,

acrilamida no se concentra en los tejidos del sistema nervioso. Por otra parte, debido a su elevada solubilidad en agua, tanto acrilamida como su metabolito glicidamida se distribuyen ampliamente por todos los tejidos corporales incluyendo leche materna y placenta (Erkekoğlu et al., 2010 ; Schettgen et al., 2004).

La mayor concentración de acrilamida se observa en el corazón seguido por la glándula tiroidea, estómago, cerebro, bazo, piel, músculo, riñón, pulmón, hígado, testículos, grasa, intestino grueso e intestino delgado (Kim et al., 2015).

Metabolismo:

Se conocen dos mecanismos principales:

(a) epoxidación mediante la acción del citocromo P450 CYP2E1 que da lugar al metabolito glicidamida (Kraus et al., 2013 ; Moreno Navarro et al., 2007).

(b) conjugación con glutatión (GSH), ruta catalizada por glutatión-S-transferasa (GST) con posterior excreción como ácido mercaptúrico en orina (Sumner et al., 2003 ; Moreno Navarro et al., 2007).

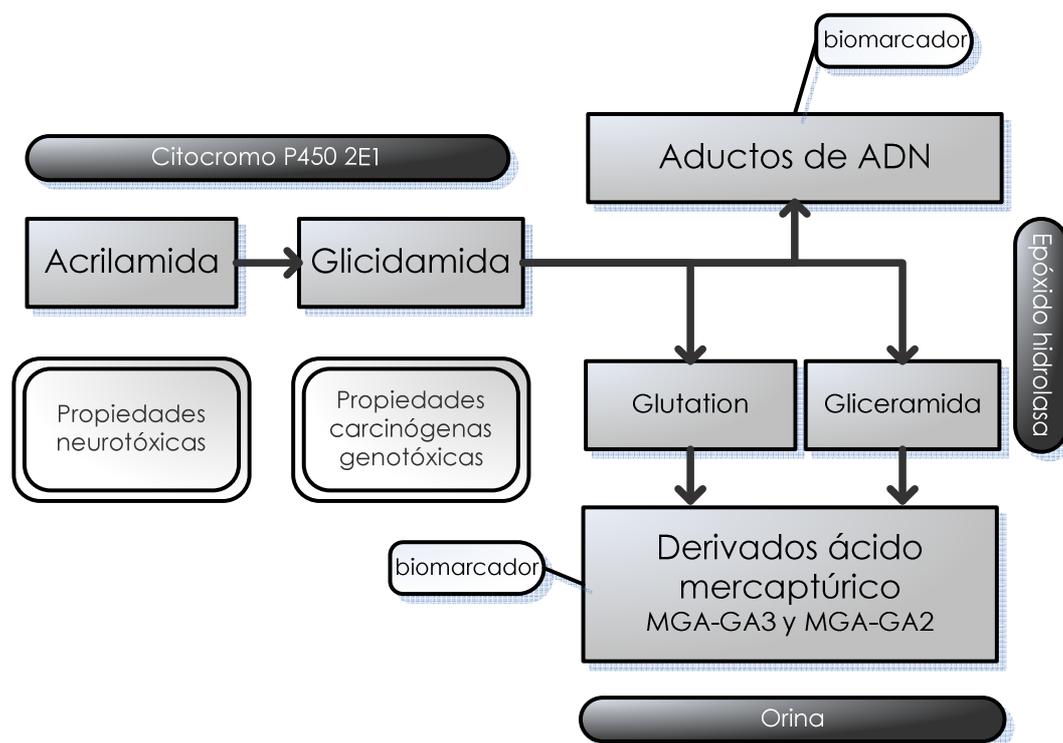


Figura 6. Metabolismo de acrilamida

A dosis bajas, el 50% de acrilamida se oxida a su epóxido glicidamida. Se trata de una molécula muy reactiva con el ADN que posee propiedades carcinogénicas y genotóxicas (Moreno Navarro et al., 2007 ; Erkekoğlu et al., 2010). Glicidamida reacciona con posiciones nucleofílicas de bases del ADN formando aductos, principalmente N7-(2-carbamoil-2-hidroxi-etil)guanina (N7-GA-Gua) y N3-(-2-carbamoil-2-hidroxi-etil)-adenina (N3-GA-Ade) (Beland et al., 2013 ; Watzek et al., 2013).

No obstante, Sumner et al., (2003), en su estudio comparativo del metabolismo de acrilamida mediante la administración del compuesto marcado con ^{14}C por diferentes vías en ratas, hallaron que la ruta metabólica principal cuando se administra por vía oral es la conjugación

con GSH, suponiendo un 71% de la dosis administrada. En el mismo sentido, Watzek et al., (2013) encontraron que la tasa de formación de AA-GSH es aproximadamente 1,5-3 veces mayor que el de la formación de glicidamida.

Los polimorfismos del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) en ratones pueden ocasionar la formación de cantidades diferentes de glicidamida. Estudios en ratones de tipo salvaje comunican que éstos son capaces de metabolizar el 50% de la dosis administrada de acrilamida a glicidamida. Sin embargo, en la administración de acrilamida a ratones carentes de citocromo P450 2E1 se observa una reducción significativa de los niveles de mutagenicidad en células germinales, micronúcleos y en la formación de aductos ADN (Beland et al., 2013), incluso otros autores observan que los ratones que carecen de CYP2E1 no pueden metabolizar acrilamida a glicidamida (Erkekoğlu et al., 2010) o que cuando se suministran compuestos que suprimen la actividad del CYP2E1 en el hígado de ratas, como el sulfuro de alilo y dialilo presentes en el ajo, se inhibe la conversión de acrilamida (Virk-Baker et al., 2014).

La molécula de glicidamida puede ser metabolizada por la epóxido hidrolasa a gliceramida o ser conjugada con glutatión, y tras una conversión gradual mediante la enzima glutatión-S-transferasa ser excretada por orina como derivados del ácido mercaptúrico, la N-acetil-S-(3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)-cisteína (MA-GA3) y la N-acetil-S-(carbamoil-2-hidroxi-etil)-cisteína (MA-GA2) (Bjellaas et al., 2007).

La vía metabólica principal de acrilamida es la conjugación con glutatión (GSH) mediante glutatión-S-transferasa. Algunas condiciones particulares

como malnutrición, estrés oxidativo y enfermedades hepáticas (hepatitis alcohólica, cirrosis y otros trastornos hepáticos malignos) pueden disminuir el contenido de GSH en el hígado (Erkekoğlu et al., 2010).

Acrilamida es una molécula altamente reactiva que participa en reacciones de radicales libres y reacciones de adición de Michael a través de las cuales se produce la transformación metabólica a glicidamida. Morales y Rufián (2004) describieron que puede participar en la modificación química de:

- (a) grupos SH- no proteicos (cisteína, homocisteína, y glutatión) y grupos SH- proteicos (enzimas y proteínas estructurales)
- (b) grupos NH₂- terminales de valina en la hemoglobina y grupos NH₂- de la guanina y otros ácidos nucleicos
- (c) interacción no covalente con residuos de triptófano de las proteínas

Se conoce desde hace años que tanto acrilamida como glicidamida pueden formar complejos con restos aminoacídicos de la hemoglobina. La determinación del biomarcador CEV (aducto entre el resto N-terminal de la valina en la hemoglobina y acrilamida) es válida para la exposición in vivo a acrilamida pero no puede hacerse extensible al cálculo de acrilamida por exposición alimentaria (Morales et al., 2004 ; Moreno Navarro et al., 2007 ; Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004).

Los aductos de hemoglobina se utilizan como medida de la exposición humana a los compuestos electrófilos durante los 4 meses anteriores (el

tiempo de vida de los eritrocitos humanos), pero no son indicadores de toxicidad.

La biotransformación de acrilamida se resume en la siguiente figura.

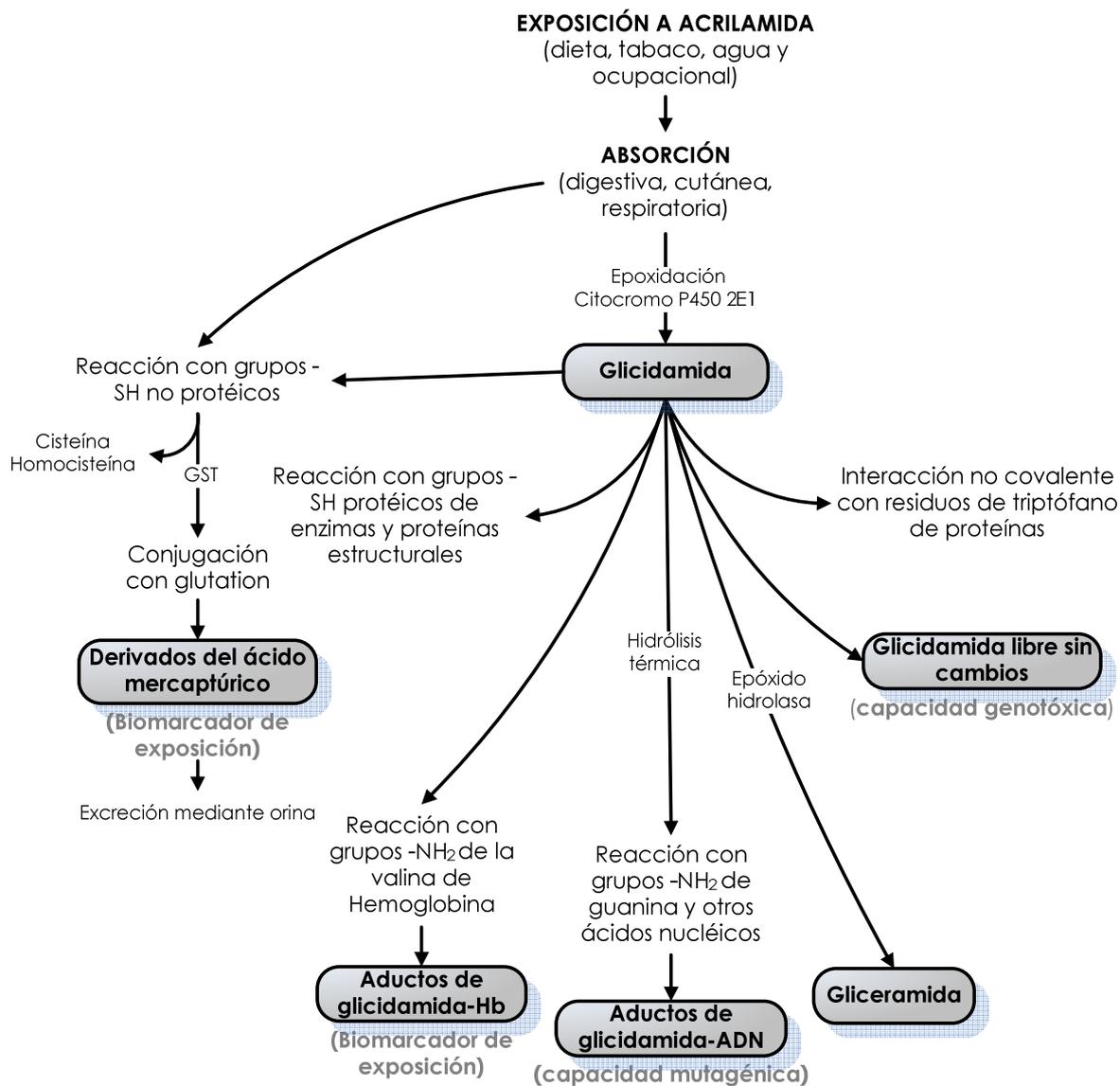


Figura 7. Mecanismo de biotransformación de acrilamida

(GST: glutatión-S-transferasa)

Una de las cuestiones que más preocupan a la comunidad científica es la metabolización del compuesto por parte de grupos de riesgo, en concreto, por parte de la población infantil.

Es conocido que la población infantil consume una cantidad mayor de alimentos que los adultos en relación a su peso corporal, y que en la misma relación también consumen mayor cantidad de tóxicos. Esto es especialmente importante en el caso de acrilamida puesto que está presente en alimentos de alto consumo infantil, como patatas fritas, galletas y cereales (Mucci et al., 2008).

Debe destacarse que el metabolismo es mayor en los niños debido a que su hígado es más grande en relación a su peso y que el flujo de sangre a través del hígado es mayor en comparación con los adultos. Puesto que el principal metabolito de acrilamida, glicidamida, se forma mediante biotransformación, es probable que glicidamida se forme a una tasa superior en niños que en adultos. Además, la vía de desintoxicación mediante su conjugación con glutatión puede ser menos funcional debido a que los niños disponen de niveles menores de glutatión en el hígado. En consecuencia, es posible que la toxicidad de acrilamida en niños pueda ser mayor que en adultos (Erkekoğlu et al., 2010).

Excreción:

En cuanto a la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) tanto la de acrilamida como la de su metabolito glicidamida son extremadamente cortas, aunque siempre queda un pequeño porcentaje que permanece en los tejidos durante algunas semanas. En ratas se ha calculado una $t_{1/2}$ de

aproximadamente 2 horas (2h) tanto en el caso de administración oral repetida (118 minutos) como en una única dosis (98 minutos), y un poco más elevada en el caso de administraciones intraperitoneales, en una única dosis o en repetidas (136 y 144 minutos, respectivamente) (Moreno Navarro et al., 2007).

Erkekoğlu y Baydar (2010) documentan que en modelos animales (ratas) acrilamida en sangre presenta una vida media aproximada de 2h y en los tejidos, la acrilamida total (compuesto original y metabolitos) muestra una eliminación bifásica con una vida media inicial de aproximadamente 5h y una vida media terminal de 8 días. También indican que acrilamida no se acumula en el organismo.

En ganado vacuno tratado por vía oral con acrilamida se calculó una vida media de 2,8 horas. Los datos farmacocinéticos en humanos son escasos, no obstante, en un estudio realizado con voluntarios humanos el 34% de la dosis oral administrada apareció en la orina durante las primeras 24h y en un trabajo realizado sobre 11 hombres y mujeres sanos expuestos a acrilamida a través de la dieta se concretó que la vida media de acrilamida es variable (2,2-7 h). Las distintas cantidades de acrilamida detectadas en los diferentes fluidos estudiados se atribuyeron a la variabilidad entre sujetos en cuanto a la biodisponibilidad y metabolismo de acrilamida (Moreno Navarro et al., 2007).

Bjellaas et al., (2007) estudian en ratones si los metabolitos urinarios de acrilamida pueden ser buenos candidatos como biomarcadores no invasivos de la exposición a acrilamida. Posteriormente múltiples estudios avalan la recuperación de acrilamida en forma de derivados urinarios del

ácido mercaptúrico. El porcentaje de recuperación está cercano al 50% y ocurre dentro de las 46h siguientes a la exposición (Lin et al., 2015).

El seguimiento en el modelo animal (ratones) de Bjellaas et al., (2007) se realiza sobre los metabolitos urinarios MA-GA3 y MA-AG2. Los autores hallan una relación lineal entre la exposición alimentaria (pan crujiente) y los metabolitos urinarios. Como promedio, el 55% de la dosis ingerida se recupera como metabolitos urinarios, y las tasas molares recuperadas muestran proporciones similares para las diferentes dosis administradas a los ratones. Los resultados aportados indican que los metabolitos urinarios de acrilamida son buenos biomarcadores de la ingesta y de la dosis ingerida hasta los 5 mg/kg pc/día.

En este mismo estudio, también se administra acrilamida marcada con ^{14}C mediante inyección subcutánea y se halla que el 92% de la radioactividad se encuentra en orina y el 2% en heces, hígado, sangre y contenido intestinal. El estudio demuestra que la mayor parte de metabolitos de acrilamida se excretan a través de la orina, y que una parte significativa de metabolitos urinarios (muy probablemente glicidamida) no puede ser detectada mediante el método utilizado en el estudio (CL-EM/EM).

Estos datos coinciden con Erkekoğlu y Baydar (2010) que apuntan que menos del 2% se excreta como acrilamida original y que la eliminación de más del 90% de los metabolitos de acrilamida ocurre principalmente a través de la orina como conjugados del ácido mercaptúrico. Cantidades inferiores al 2% se excretan a través de bilis y heces.

En cuanto al tiempo de excreción, aproximadamente el 60% de la dosis administrada por vía oral en modelos animales (ratas) aparece en orina dentro de las siguientes 24h (Miller et al, 1982).

Un estudio cinético llevado a cabo en vacas lecheras a las que se les administra acrilamida por vía oral, muestra niveles distintos en la leche que se recoge por la mañana (15 µg/kg) y en la recogida por la noche (429 µg/kg). La diferencia es debida a que el tratamiento se administra por la tarde. Estos resultados permiten afirmar que la molécula de acrilamida se degrada y elimina rápidamente. Resultados similares se obtienen al alimentar perdices japonesas con alimentos ricos en acrilamida durante 30 días. El 5% de la acrilamida fue excretada por las heces, mientras que la mayor parte se detectó en huevos (53-112 µg/kg) y pequeñas cantidades no cuantificadas se encontraron en suero, hígado y músculo (Pabst et al., 2005 ; Kienzle et al., 2005).

1.9.2 Efectos tóxicos de acrilamida

Desde que se detectara la presencia de acrilamida en alimentos fritos y horneados con alta proporción de almidón y azúcares reductores, como patatas fritas, pan y galletas, numerosos estudios han tratado de esclarecer si efectivamente, las dosis ingeridas por un consumidor medio podrían constituir un riesgo para la salud.

1.9.2.1 Acrilamida y toxicidad aguda

La acrilamida es una sustancia clasificada como tóxica según su ficha internacional de seguridad química. En la ficha que la identifica (CAS nº 79-

06-1) se publican una serie de efectos de exposición durante una duración corta como sustancia irritante de ojos, piel y tracto respiratorio.

Tabla 16. *Efectos de la exposición a acrilamida (INSHT, 2011)*

Inhalación	Tos, dolor de garganta y debilidad Irritación del aparato respiratorio
Piel	Enrojecimiento y dolor Dermatitis de contacto
Ojos	Enrojecimiento y dolor
Ingestión	Dolor abdominal y debilidad Nauseas, vómitos

Numerosos investigadores han analizado la relación dosis-respuesta y dosis-efecto en modelos animales. La Dosis Letal 50 (LD₅₀) de acrilamida administrada mediante varias vías en diversas especies de roedores se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 17. Dosis Letal 50 (LD₅₀) de acrilamida en modelos animales

Especie	Vía	DL50 (mg/kg pc)	Referencia
Conejo	Dérmica	1148	Manson et al., 2005
Rata	Dérmica	400	Manson et al., 2005
Rata	Intraperitoneal	90-120	Manson et al., 2005
Gato	Intravenosa	85	Manson et al., 2005
Cerdo de Guinea	Oral	150-180	Manson et al., 2005
Rata	Oral	107-251	Manson et al., 2005
Rata	Oral	150	Yassa et al., 2012
Ratón	Oral	107-170	Manson et al., 2005
Ratón	Oral	147	Fang et al., 2014

La OMS afirma que acrilamida pertenece al grupo de sustancias químicas "sin umbral" fiable en cuanto a la identificación de sus efectos, por tanto, no existe el riesgo cero para su exposición. Debido a ello cabe esperar que, aunque se ingiera a concentraciones muy bajas, siempre pueden presentarse riesgos. Adicionalmente, para los carcinógenos como acrilamida el riesgo aumenta con el aumento de la exposición (Erkekoğlu et al., 2010).

1.9.2.2 Acrilamida y efectos crónicos

La acrilamida es una sustancia que se biodegrada con mucha rapidez, no se bioacumula en la cadena trófica y no es lipofílica por lo que tampoco se acumula en tejidos adiposos. Su gran hidrosolubilidad justifica este comportamiento (Pennisi, 2013). No obstante, Miller et al. (1982) realizaron un

ensayo administrando acrilamida marcada con ^{14}C por vía oral a ratas y observaron que la cantidad de ^{14}C en sangre se mantenía constante en el 12% de la dosis durante un máximo de 7 días.

En cuanto a los efectos de una exposición prolongada, la ficha internacional de seguridad química de acrilamida indica que la sustancia puede afectar al sistema nervioso central y producir daños en el sistema nervioso periférico. Indica que se trata de una sustancia probablemente carcinógena ya que puede originar lesión genética de carácter hereditario en seres humanos (INSHT, 2011).

Los xenobióticos pueden clasificarse según sus efectos como mutágenos, carcinógenos o teratógenos.

La mutagénesis abarca los distintos tipos de alteraciones genéticas (mutaciones) que puede producirse a nivel de una unidad mínima de información como un gen (agentes aneunógenos) o a nivel de cromosomas (agentes clastógenos). Las mutaciones pueden producirse sobre las células somáticas y/o germinales, siendo en este último caso heredable si son transmitidas a la progenie (Friedberg et al., 2005)

La carcinogénesis es un proceso de transformación maligna e incontrolada de células que involucra cambios celulares de tipo irreversible, dando lugar a un tumor.

Por otra parte, la teratogénesis, implica malformaciones estructurales sobre el organismo en desarrollo, es decir, en alguno de los distintos períodos de gestación.

Acrilamida y carcinogénesis

La toxicología de acrilamida puede estudiarse en función de los efectos que produce: genotóxico, clastogénico (inducción de roturas cromosómicas), carcinogénico y neurotóxico (desarrollo de neuropatía periférica). Acrilamida también está implicada en procesos de infertilidad en animales macho de laboratorio (Morales et al., 2004).

La IARC ha clasificado acrilamida como “probable cancerígeno para los seres humanos” (Grupo 2A) sobre la base de la evidencia de estudios en animales ya que la exposición prolongada de acrilamida ha causado tumores en glándulas suprarrenales y testículos de ratas y ratones. Por el contrario, los estudios de trabajadores expuestos a acrilamida a través del aire y el contacto con la piel no han encontrado ninguna evidencia de cáncer. La clasificación de la IARC se establece bajo la práctica establecida que asume que, mientras no se demuestre lo contrario, un carcinógeno animal es potencialmente cancerígeno para los seres humanos (IARC, 1994).

Acrilamida también ha sido clasificada como cancerígeno en la categoría 2 de la Unión Europea (puede causar cáncer), también como mutágeno en la categoría 2 (puede causar alteraciones genéticas hereditarias) y tóxico para la reproducción o fertilidad en la categoría 3 (posible riesgo de perjudicar la fertilidad) (ECHA, 2015)

Varios estudios apoyan la teoría de que glicidamida, metabolito de acrilamida, es la responsable de los efectos genotóxicos y mutagénicos (Spivey, 2010).

También se considera un tóxico para células germinales con características mutágenas y carcinógenas en sistemas experimentales in vitro e in vivo, se estima que la enfermedad genética inducida a través del agua potable puede afectar hasta tres descendencias de ratones (Dearfield et al., 1995).

Algunos autores han observado que la activación metabólica de acrilamida es más eficiente y el proceso de desintoxicación es más pobre en ratones que en ratas ya que los ratones tienen niveles más altos de glicidamida y menores niveles de conjugados de GSH-glicidamilados, por todo ello los ratones son más vulnerables a la génesis de tumores por acrilamida que las ratas (Erkekoğlu et al., 2010).

Estudios epidemiológicos con trabajadores expuestos a acrilamida no han demostrado riesgos de cáncer estadísticamente significativos, con la única excepción de cáncer de páncreas para el cual se halló una duplicación del riesgo en los trabajadores más expuestos. Un estudio posterior realizado en Suecia no consiguió relacionar el consumo de acrilamida con distintos casos de cáncer de riñón, de intestino o vejiga detectados en una determinada población (Moreno Navarro et al., 2007).

Acrilamida y mutagénesis

Según los autores Erkekoğlu y Baydar (2010) acrilamida provoca la inducción de los siguientes efectos genotóxicos:

- (a) mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas en las células germinales de ratones in vivo
- (b) aberraciones cromosómicas en células germinales de ratas in vivo

- (c) aberraciones cromosómicas en células somáticas de roedores in vivo
- (d) mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas en células cultivadas in vitro
- (e) transformación celular en líneas celulares de ratón
- (f) mutación somática en ensayo in vivo
- (g) translocación hereditaria y mutaciones del locus específico en ratones y mutaciones letales dominantes en ratones y ratas
- (h) síntesis de ADN no programada en espermatoцитos de ratas in vivo, pero no en hepatocitos de rata. Sin embargo, glicidamida induce la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata.

Su metabolito glicidamida parece ser el responsable de la genotoxicidad (Lipworth et al., 2012).

Acilamida es genotóxica "in vivo" en las células somáticas y germinales, y tiene potencial para inducir daño hereditario a nivel genético y cromosómico (Mei et al., 2010 ; Bandarra et al. 2013).

La exposición a agentes genotóxicos origina micronúcleos. Los micronúcleos son cromosomas completos extranucleares o fragmentos de éstos rodeados por su propia membrana, se trata de material genético no incorporado correctamente a las células hijas durante la división celular. Los micronúcleos recién generados sufren replicación defectuosa y asincrónica, pueden persistir en las células durante varias generaciones y su información genética también puede ser enviada a los núcleos de las células hijas conduciendo a la aparición de mutaciones y reordenamientos cromosómicos que podrían ser integrados en el genoma (Mei et al., 2010 ; Pingarilho et al., 2013).

Por otro lado, los linfocitos se consideran un tejido sustituto para la investigación de los efectos producidos por xenobióticos. Existen agentes capaces de inhibir la replicación de los linfocitos, de manera que la tasa de replicación de éstos resulta ser un buen indicador de la genotoxicidad y citotoxicidad (Pingarilho et al., 2013).

En estudios llevados a cabo en linfocitos humanos expuestos a acrilamida, se observó que ésta puede ejercer un amplio espectro de efectos adversos sobre el ADN de células normales, destacando modificaciones en sus bases y apoptosis. Acrilamida y glicidamida (epóxido derivado de acrilamida) pueden impedir la reparación del ADN, ya que los linfocitos contienen citocromo P450, encargado de la biotransformación de la acrilamida a glicidamida. Estos datos se confirmaron tanto en estudios llevados a cabo en células humanas (células normales del epitelio bronquial) y de ratón (fibroblastos embrionales), como en ensayos con células V79 y en sangre humana, observándose una mayor genotoxicidad para la glicidamida que para la propia acrilamida (Moreno Navarro et al., 2007 ; Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004).

Mei et al., (2010) estudiaron la hipótesis de que acrilamida induce mutaciones mediante un mecanismo genotóxico cuando su metabolito glicidamida se une covalentemente al ADN. Llevaron a cabo el ensayo en ratas Big Blue F344 machos y hembras, a las que expusieron a una concentración de 4-12 mg/kg pc/día de acrilamida y glicidamida a través del agua de bebida durante 60 días (superior al recomendado para transgénicos en modelos in vivo) intentando compensar la baja tasa de proliferación de los tejidos diana: la glándula tiroides y el hígado.

La exposición a acrilamida y glicidamida no indujo micronúcleos en células de médula ósea (gen cll) de ratas Big Blue. En cambio, sí se observaron aumentos dependientes de la dosis en la frecuencia de mutación de linfocitos Hprt, tanto en machos como en hembras. Los resultados sugieren que acrilamida y glicidamida son genotóxicos sistémicos en ratas bajo condiciones similares a las de los bioensayos de cáncer y que ambos compuestos son más potentes como mutágenos de genes de lo que son como clastógenos o aneugénicos (aberraciones cromosómicas que responden a alteraciones de tipo estructural -efecto clastogénico- o alteraciones numéricas -efecto aneugénico-).

A las concentraciones y el régimen de exposición utilizado en el estudio, acrilamida y glicidamida aumentaron débilmente la frecuencia de mutación en el tejido tiroides de ratas y no lo hicieron en hígado ni en células epiteliales mamarias o en testículos.

Acrilamida y carcinogenicidad

Según la monografía del riesgo carcinogénico en humanos de la IARC (1994) el intestino grueso, la vejiga y los riñones son probablemente los tejidos diana de acrilamida debido a que tanto ella como su metabolito glicidamida se conjugan con glutatión para la desintoxicación, son solubles en agua, se absorben rápidamente en el tracto digestivo y se excretan a través de la orina (IARC, 1994).

En roedores, acrilamida parece ser un carcinógeno multiorgánico. Los autores Erkekoğlu y Baydar (2010) asocian este hecho a su distribución por todo el organismo.

A continuación se presenta un resumen de los estudios publicados respecto a esta cuestión (tabla 18).

Tabla 18a. Resumen de ensayos *in vitro* sobre propiedades mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas de acrilamida

Fuente	Título del estudio	Resultados
Hashimoto y Tanil, 1985	Estudios cuantitativos de estructura-actividad de los análogos neurotóxicos de acrilamida	Acrilamida no fue mutagénica en la prueba de Ames, con la presencia de la fracción S9. Sin embargo, glicidamida mostró ser mutagénica en algunas cepas de Salmonella
Ma et al., 2008	Estudio sobre daños y reparación de ADN inducido por acrilamida en células de ratón de diversos órganos	Ensayo cometa de pulmón, hígado, bazo, riñón, testículo, médula ósea y linfocitos periféricos en ratón. Acrilamida causó daños en el ADN de múltiples órganos de ratón
Cao et al., 2008	La curcumina atenúa la citotoxicidad y genotoxicidad inducida por acrilamida en las células HepG2 por barrido ROS	Ensayo cometa de células HepG2. Acrilamida causó daño en el ADN
Zhang et al., 2008	Inhibición de la genotoxicidad de acrilamida en las células HepG2 derivada de hígado humano por el antioxidante hidroxitirosol	Ensayo de micronúcleos en células HepG2. Acrilamida incrementó las frecuencias de micronúcleos

Tabla 18a. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados
Baum et al., 2008	Genotoxicidad de glicidamida en comparación con 3-N-nitroso-oxazolidin-2-ona	Ensayo cometa en células V79 y en linfocitos humanos. Glicidamida causó daños en el ADN
Wolf et al., 2008	Prueba de huevo de gallina para la inducción de micronúcleos (HET-MN)	Ensayo de micronúcleos en huevos de gallina. Acrilamida incrementó las frecuencias de micronúcleos
Ehlers et al., 2013	Efectos moleculares en humano dependientes de la dosis de acrilamida y glicidamida	En líneas celulares, la exposición a dosis altas puede inducir genes con potencial cancerígeno. La exposición a dosis bajas no parece inducir genes con potencial cancerígeno sino activar los genes que participan en la desintoxicación

Tabla 18b. Resumen de ensayos in vivo sobre propiedades mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas de acrilamida

Fuente	Título del estudio	Resultados
Johnson et al., 1986	Toxicidad crónica y estudio de oncogenicidad de acrilamida incorporada en el agua potable de ratas Fischer 344	Se observó degeneración de los nervios periféricos, incremento en la incidencia de varios tipos de tumores. En hembras tumores en glándula mamaria, sistema nervioso central, tiroides, tejidos orales, útero y glándula del clítoris. En machos tumores de la glándula tiroides y mesotelio escrotal
Russell et al., 1991	Inducción de mutaciones específicas de locus en células germinales masculinas de ratón por monómero de acrilamida	Acrilamida incrementó significativamente la velocidad de mutación específica en ciertas células posteriores a células madre de la espermatogénesis, pero no en las células madre de espermatogonia
Hoorn et al., 1993	Detección de mutágenos químicos a través del ratón Muta®: Un modelo de ratón transgénico	Acrilamida mostró un incremento en la frecuencia de mutaciones lacZ de médula ósea entre 1-8 veces más que en los antecedentes
Segeberäck et al., 1995	Formación de N-7-(2-carbamoil-2-hidroxi-etil) guanina en ADN de rata y ratón tras la administración intraperitoneal de acrilamida [¹⁴ C]	Se halló que glicidamida induce N-7-(2-carbamoil-2-hidroxi-etil)9-guanina (aducto con ADN)

Tabla 18b. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados
Ma et al., 2008	Estudio sobre daños y reparación de ADN inducido por acrilamida en células de ratón de diversos órganos	Ensayo cometa de pulmón, hígado, bazo, riñón, testículo, médula ósea y linfocitos periféricos en ratón. Acrilamida causó daños en el ADN de múltiples órganos de ratón
Recio et al., 2010	Evaluación de la dosis-respuesta de cuatro productos químicos genotóxicos en rata y ratón de micronúcleos combinado (MN) y protocolo de ensayo Cometa	Ensayo de micronúcleos y cometa en ratas y ratones. Se halló que acrilamida induce la micronucleación de reticulocitos en ratas
Mei et al., 2010	Genotoxicidad de acrilamida y glicidamida en ratas Big Blue	Ni acrilamida ni glicidamida incrementaron la frecuencia de micronucleación de reticulocitos. En cambio, ambos componentes produjeron pequeños pero significativos incrementos en la frecuencia de mutación del linfocito Hprt

Tabla 18b. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados
Ghanayem et al., 2010	Obesidad inducida mediante dieta en ratones machos se asocia con reducción de la fertilidad y potenciación de la toxicidad reproductiva inducida por acrilamida	El tratamiento con acrilamida aumenta la infertilidad masculina en ratones obesos y delgados, sin embargo, el efecto es más pronunciado en los obesos. Las hembras fecundadas por ratones obesos tratados con acrilamida muestran una disminución en el porcentaje de fetos vivos. Acrilamida induce toxicidad reproductiva en ratones y mutagenicidad en células germinales
Yener et al., 2013	Posibles efectos neoplásicos de acrilamida en el páncreas exocrino de rata	El tratamiento con acrilamida en el agua sugiere que acrilamida es un iniciador potencial de cáncer de páncreas de rata

Tabla 18b. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados
Beland et al., 2013	Carcinogenicidad de acrilamida en ratones B6C3F1 y ratas F344/N tras una exposición de 2 años mediante agua de bebida	<p>Todos los resultados se relacionan con la dosis. En machos y hembras de ratones B6C3F1 encuentran incrementos significativos en glándula de Harder y tumores de pulmón.</p> <p>Los machos también tienen una incidencia significativamente mayor de tumores en el pre-estómago, testículos, corazón y páncreas.</p> <p>Las hembras los tienen en glándula mamaria, ovario, glándula del clítoris, glándula mamaria, cavidad oral, y tumores de la piel</p> <p>En ambos sexos de ratas F344/N hay un aumento significativo en los tumores tiroideos.</p>

A lo largo de los años de estudios sobre la toxicidad de acrilamida, las publicaciones han avalado diferentes daños crónicos causados por el compuesto:

- (a) incremento de la velocidad de mutación específica en ciertas células posteriores a células madre de la espermatogénesis (Russell et al., 1991), en lacZ de médula ósea (Hoorn et al., 1993) y en linfocito Hprt (Mei et al., 2010)
- (b) inducción de toxicidad reproductiva en ratones y mutagenicidad en células germinales (Ghanayem et al., 2010)
- (c) daño en el ADN (Cao et al., 2008 ; Ma et al., 2008)
- (d) incremento de las frecuencias de micronúcleos (Zhang et al., 2008 ; Wolf et al., 2008 ; Recio et al., 2010). En cambio, Mei et al., 2010 muestran en su estudio que ni acrilamida ni glicidamida incrementan la frecuencia de micronucleación de reticulocitos.

Los ensayos publicados en modelos animales o desarrollados in vitro muestran que glicidamida induce un aducto con el ADN causando daños en su estructura y es el compuesto responsable de la mutagénesis en cepas de Salmonella y en el linfocito Hprt (Hashimoto & Tanil, 1985 ; Segerbäck et al., 1995 ; Baum et al., 2008 ; Mei et al., 2010).

Sin embargo, Ehlers et al., 2013 demuestran en un estudio in vitro en líneas celulares de cáncer de ovario y endometrio, así como en hepatocitos que los efectos son dependientes de la dosis. Los autores concluyen que sólo la exposición a dosis altas puede inducir genes con potencial cancerígeno, siendo estas dosis muy superiores a la exposición alimentaria de la

población, y en cambio la exposición a dosis bajas no sólo no parece inducir genes con potencial cancerígeno sino que activa los genes que participan en la desintoxicación de acrilamida.

En cuanto a la incidencia de varios tipos de tumores causados por acrilamida, los estudios en roedores avalan un incremento dependiendo del sexo (Johnson et al., 1986 ; Beland et al., 2013):

- (a) En hembras se observan tumores en glándula mamaria, sistema nervioso central, tejidos orales, ovario, útero y glándula del clítoris, cavidad oral, y tumores de la piel.
- (b) En machos se observan tumores del mesotelio escrotal y testículos, corazón, páncreas y una incidencia significativamente mayor de tumores en el pre-estómago.
- (c) En ambos sexos se observa un aumento significativo en los tumores tiroideos, de pulmón y en glándula de Harder.

La glándula de Harder es una glándula sebácea que, en los animales que poseen membranas nictitantes, actúa como un accesorio para la glándula lagrimal. No se encuentra en el ser humano pero en los ratones es un tejido sensible para detectar compuestos genotóxicos y carcinógenos.

Acrilamida también puede causar cáncer a través de mecanismos no genotóxicos como el estrés oxidativo (tras la disminución de glutatión por acrilamida), cambios en el estado redox celular (expresión de genes alterados) o influencia de los niveles hormonales (Hogervorst et al., 2010).

Aunque los estudios en animales muestran que la exposición a acrilamida causa cáncer en varios órganos, los estudios epidemiológicos en seres humanos no observan asociaciones tan evidentes entre el consumo dietético de acrilamida y el riesgo de cáncer. Este hecho ha conducido a una sensación general de que los riesgos en humanos eran probablemente demasiado bajos para ser detectados mediante estudios epidemiológicos. Sin embargo, estudios más recientes apuntan ciertos riesgos para algunos tipos de cáncer en relación con la ingesta de acrilamida a través de la dieta.

Muchas de las publicaciones actuales sobre esta relación están basadas en los datos epidemiológicos de la cohorte iniciada en 1986 para la determinación de la relación entre dieta y cáncer (NLCS-Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer). La serie incluyó 58.279 hombres y 62.573 mujeres de 55 a 69 años. Al inicio del estudio, los miembros cumplieron un cuestionario semicuantitativo sobre su dieta, factores de riesgo ambiental, historia clínica y antecedentes familiares de cáncer. Los aspectos relacionados con la dieta se basaron en la evaluación de la frecuencia de consumo y el tamaño de las porciones de los alimentos y bebidas consumidos durante el año anterior al inicio del estudio. Es importante resaltar que el cuestionario no fue diseñado para evaluar el riesgo de un contaminante en los alimentos. Para asignar una concentración media de acrilamida a los alimentos se utilizaron los datos de la Autoridad Holandesa de Seguridad de Productos de Consumo y de Alimentos.

Por otra parte, en 2014 se ha publicado el Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición (EPIC). En este análisis participaron 36.994 hombres y mujeres, con edades entre 35-74 años que completaron un solo recordatorio estandarizado de 24 horas. EPIC es un estudio de cohortes multicéntrico en el que participan diez países europeos: Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y el Reino Unido. Los datos fueron recogidos entre 1995 y 2000.

El estudio EPIC utiliza la base de datos de acrilamida de la Comunidad Europea. Los alimentos incluidos en la encuesta dietética y su correspondiente descripción son comparados con los alimentos correspondientes de la base de datos de acrilamida. La información sobre los métodos de cocción para las fuentes de acrilamida está disponible sólo para patatas (excepto en Italia), carnes, pan y empanadas. En aquellos casos en que no es posible la coincidencia exacta, se vincula el alimento con la media de todos los alimentos del grupo (Obon-Santacana et al., 2014; Freisling et al., 2012).

Los puntos fuertes de los estudios basados en EPIC son, en primer lugar que se trata de uno de los estudios de cohorte prospectivos más grandes sobre dieta y cáncer, y en segundo lugar, que el sesgo de recuerdo es poco probable debido a que la información sobre la dieta y los factores de exposición fueron recogidos años antes del diagnóstico de cáncer. Sin embargo, la gran limitación es el uso de un solo cuestionario que incluye la ingesta de alimentos en las 24h anteriores.

Introducción

A continuación se presenta un resumen de los estudios epidemiológicos (principalmente de casos y controles) publicados respecto a esta cuestión (tabla 19).

Tabla 19. Resumen estudios epidemiológicos sobre propiedades mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas de acrilamida

Fuente	Título del estudio	Resultados	Asociación
Mucci et al., 2003	Acrilamida en la dieta y el cáncer de intestino grueso, riñón y vejiga: ausencia de una asociación en un estudio basado en la población sueca	No encuentran asociación entre la exposición alimentaria a acrilamida en las cantidades normalmente ingeridas por adultos suecos y el riesgo de cáncer del intestino grueso, la vejiga o los riñones	Asociación negativa
Mucci et al., 2006	Estudio prospectivo de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer colorrectal entre mujeres	No se encuentra evidencia de que la ingesta alimentaria de acrilamida esté asociada con el cáncer de colon o de recto	Asociación negativa
Pelucchi et al., 2006	Acrilamida dietética y cáncer humano	No muestra ninguna asociación consistente entre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer de mama y otros cánceres comunes	Asociación negativa
Hogervorst et al., 2008	La ingesta de acrilamida no está asociada con el riesgo de cáncer gastrointestinal	El consumo de acrilamida en general no se asocia con el riesgo de cáncer colorrectal, gástrico, pancreático, y de esófago, pero algunos subgrupos merecen una mayor atención	Asociación negativa

Tabla 19. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados	Asociación
Wilson et al., 2009a	Exposición a acrilamida medida mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria y niveles del aducto con hemoglobina y el riesgo de cáncer de próstata en Suecia	No hallan asociaciones significativas entre la exposición a la acrilamida y el riesgo de cáncer de próstata. Hay una correlación moderada entre los aductos con hemoglobina y el consumo medido con cuestionarios CFC pero ninguna medida se asocia con el riesgo de cáncer de próstata	Asociación negativa
Wilson et al., 2009b	El consumo de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas	No encuentran asociaciones entre la ingesta de alimentos con alto contenido en acrilamida y el riesgo de cáncer de mama antes de la menopausia	Asociación negativa
Larsson et al., 2009	La ingesta de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer colorrectal en una cohorte prospectiva de hombres	El estudio no proporciona evidencia de que se asocie el riesgo de cáncer colorrectal con la acrilamida dietética en las cantidades normalmente consumidas por hombres suecos	Asociación negativa
McGlynn et al., 2012	Factores de riesgo del cáncer de testículo en adolescentes y adultos	Es poco probable que acrilamida aumente el riesgo de desarrollar cáncer testicular	Asociación negativa

Tabla 19. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados	Asociación
Obon-Santacana et al., 2013	La ingesta de acrilamida y el riesgo de cáncer de páncreas en el Estudio Prospectivo Europeo de cohortes sobre Cáncer y Nutrición	La ingesta de acrilamida no se asocia a un mayor riesgo de cáncer de páncreas	Asociación negativa
Hogervorst et al., 2007	Estudio prospectivo sobre ingesta de acrilamida dietética y riesgo de cáncer de endometrio, ovario y mama	El estudio observa un mayor riesgo de cáncer de endometrio y de ovario postmenopáusico con el aumento de la ingesta de acrilamida en la dieta, sobre todo entre las mujeres no fumadoras. El riesgo de cáncer de mama no se asocia con el consumo de acrilamida	Asociación positiva
Pedersen et al., 2010	El consumo de acrilamida dietética y el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico definido por receptores estrogénicos y progestágenos	Este estudio muestra algunos indicios de asociación entre el consumo de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas que nunca han fumado	Asociación positiva

Tabla 19. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados	Asociación
Bongers et al., 2012	La ingesta de acrilamida dietética y el riesgo de cáncer del sistema linfático: Estudio de Cohorte en Países Bajos sobre la Dieta y Cáncer	Hallan indicios de que acrilamida puede aumentar el riesgo de mieloma múltiple y linfoma folicular en hombres	Asociación positiva
Obon-Santacana et al., 2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de endometrio en la Investigación Prospectiva Europea de cohortes sobre Cáncer y Nutrición	La ingesta de acrilamida no se asocia con el riesgo de cáncer de endometrio, ni global ni de tipo I, sin embargo, se observan asociaciones positivas con el cáncer de endometrio de tipo I en mujeres que no son usuarias de anticonceptivos orales ni han fumado nunca	Asociación positiva
Lujan-Barroso et al., 2014	Ingesta de acrilamida y riesgo de cáncer de esófago en la Investigación Prospectiva Europea de cohortes sobre Cáncer y Nutrición	Se observa una asociación entre el consumo de acrilamida estimado en la dieta y un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de esófago pero sólo en los cuartiles medios lo que sugiere que acrilamida no es un factor de riesgo importante	Asociación positiva

Tabla 19. *Continuación*

Fuente	Título del estudio	Resultados	Asociación
Hogervorst et al., 2014	La ingesta de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer colorrectal con mutaciones específicas en KRAS y APC	<p>Entre los hombres, hay una asociación estadísticamente significativamente con riesgo de tumores con mutación activadora del gen KRAS. Entre las mujeres, hay menor riesgo de tumores y particularmente se dan con una mutación en APC (sólo en el cuartil más alto de la ingesta).</p> <p>Este estudio muestra que acrilamida puede estar asociada con el cáncer colorrectal mediante mutaciones somáticas específicas y de forma diferente en hombres y mujeres</p>	Asociación positiva

Múltiples estudios han examinado la asociación entre el consumo de acrilamida en la dieta y el riesgo de cáncer en varios tejidos: colorrectal, riñón, vejiga, mama, oral, laringe esófago, ovario, endometrio y próstata. La mayoría de los estudios epidemiológicos de la ingesta de acrilamida en la dieta no ha podido demostrar un aumento de riesgo de cáncer. Una reciente revisión de estudios epidemiológicos sobre la literatura publicada no ha encontrado pruebas consistentes sobre que la acrilamida dietética aumente el riesgo de cualquier tipo de cáncer en los seres humanos, ya sea en la población general o incluso entre los no fumadores (Lipworth et al., 2012).

Sin embargo estudios recientemente publicados informan sobre cierta asociación con algunos tipos de cáncer. Entre ellos se encuentra el estudio de Hogervorst et al., 2007 que aporta una asociación significativa entre el consumo de acrilamida y mayor riesgo de cáncer de ovario y de endometrio (estudio prospectivo de una cohorte de mujeres holandesas no fumadoras). Otros estudios concluyen que acrilamida puede aumentar el riesgo de mieloma múltiple y linfoma folicular en hombres (Bongers et al., 2012), de esófago (Lujan-Barroso et al., 2014) y cáncer colorrectal (Hogervorst et al., 2014).

Estos resultados sugieren que acrilamida también podría actuar a través de una vía hormonal (Wilson et al., 2009a ; Virk-Baker et al., 2014).

En cuanto al cáncer de mama se han publicado asociaciones contradictorias. Por un lado, Pedersen et al., 2010 informan sobre un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo entre las mujeres con altos niveles de aductos de

hemoglobina. Por otro lado Hogervorst et al., 2007 informan que el riesgo de cáncer de mama no se asocia con el consumo de acrilamida.

El Comité Mixto FAO/OMS de Aditivos Alimentarios, en su 16ª reunión (2010), concluyó que había una pobre correlación entre la exposición a acrilamida estimada a través de la dieta y los marcadores biológicos internos (aductos AHb y GAHb) en los seres humanos. Para estimar mejor el riesgo de cáncer producido por la acrilamida de los alimentos, el Comité recomendó que los estudios longitudinales sobre los niveles individuales de aductos AAHb y GAHb se midieran con el tiempo en relación con la exposición alimentaria coincidente. Estos datos proporcionarían una mejor estimación de la exposición a acrilamida en los estudios epidemiológicos diseñados para evaluar el riesgo asociado al consumo de ciertos alimentos (FAO/OMS. Comité JECFA, 2010).

Casi todos los estudios concluyen con la necesidad de estudios adicionales con biomarcadores de dosis interna de exposición a acrilamida con el fin de entender mejor las asociaciones observadas.

Los estudios de cohorte descritos en la tabla 19 que han evaluado posibles asociaciones entre cáncer y acrilamida dietética no han sido diseñados específicamente para este fin y por tanto presentan una serie de limitaciones que se enumeran a continuación:

- Los estudios de observación suelen presentar factores de confusión. Este efecto se puede superar mediante el ajuste multivariable o restringiendo el análisis a determinados subgrupos. De hecho, para analizar la relación acrilamida-cáncer, es importante controlar cuidadosamente el factor "consumo de tabaco" ya que el humo contiene cantidades sustanciales

de acrilamida (los fumadores presentan niveles de aductos cuatro veces mayores que los no fumadores). El humo del tabaco es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer y por tanto constituye un factor de confusión en la evaluación del riesgo asociado a la exposición alimentaria a acrilamida. El hábito de fumar puede suponer un enmascaramiento de la actividad de acrilamida en el organismo humano puesto que aumenta la actividad de la epóxido hidrolasa, que se traduce en un incremento en el metabolismo de glicidamida y por tanto disminuye su disponibilidad para causar daños en el ADN (Dybing et al., 2005 ; Hogervorst et al., 2010).

- En el caso de los estudios de cohorte prospectivos se da la clasificación incorrecta no diferencial, es decir, el grado de clasificación incorrecta es el mismo en los dos grupos ya que en el momento de evaluar la exposición, la población objeto de estudio todavía está libre de la enfermedad. Este tipo de clasificación errónea hace que sea más difícil observar una asociación verdadera, y por lo tanto puede ser una explicación cuando no se observan asociaciones. En cambio, en los estudios de casos y controles, la clasificación errónea de la exposición no necesariamente es no diferencial, porque los casos que se seleccionan al comienzo del estudio pueden recordar y reportar su exposición de manera diferente a los controles. Sin embargo, los estudios de casos y controles han reportado casi la misma magnitud de exposición a acrilamida dietética entre los casos y los controles (Hogervorst et al., 2010).
- Otra de las posibles fuentes de error según el Comité Mixto FAO/OMS de Aditivos Alimentarios, se debe a que el uso de las respuestas CFC para estimar la exposición alimentaria a un contaminante químico presenta un

potencial error de clasificación. Se trata de un error no sistemático, en el que la exposición alimentaria a los contaminantes es sobreestimada en algunos individuos y subestimada en otros, siendo la dirección y magnitud del error ajenos a la verdadera exposición alimentaria al contaminante (Evaluación toxicológica de contaminantes en alimentos, 16 de marzo de 2010 ; Virk-Baker et al., 2014). Algunos factores que contribuyen a este tipo de error son los siguientes:

- (a) agrupación de alimentos en categorías no suele ser la adecuada porque el cuestionario CFC ha sido diseñado para evaluar los patrones de consumo o para estimar la ingesta de nutrientes y no para evaluar la ingesta de acrilamida.
- (b) un cuestionario CFC sólo proporciona datos de la frecuencia con la que se consumen alimentos durante un intervalo especificado. Si no se solicita información sobre el tamaño de las porciones consumidas, la frecuencia de consumo necesita ser convertida a las medidas estándar de las porciones.
- (c) existe una gran variación en las concentraciones de acrilamida en alimentos que depende de la preparación de los alimentos y que no suele preguntarse en los cuestionarios CFC. La variación se encuentra incluso en diferentes marcas del mismo alimento. Esta limitación puede ser atenuada preguntando sobre el pardeamiento de los alimentos ingeridos (por ejemplo, con imágenes).
- (d) la concentración del contaminante en un determinado alimento está definida por una distribución y no por un solo valor. Cuanto mayor es la varianza de esta distribución, mayor será el error en la

estimación de la exposición si se asigna a cada alimento consumido una sola concentración (por ejemplo, el promedio).

- (e) el cáncer es un tipo de enfermedad que requiere la recogida de información a largo plazo y las encuestas recordatorio de 24h o los CFC sólo aportan información puntual (un año en el mejor de los casos).
- (f) es muy posible que se presente un sesgo de memoria puesto que se solicita la ingesta habitual de alimentos durante un período relativamente difícil de recordar (a menudo un año).
- (g) es muy posible que un único recordatorio de 24h o un cuestionario de frecuencia alimenticia (CFC) no sea representativo de la ingesta media de acrilamida. Para mejorar las estimaciones de ingesta, los datos suelen ser ajustados por la ingesta de energía.
- (h) los cuestionarios generalmente se cumplimentan al principio de la cohorte y por tanto no contienen nuevos alimentos que se han incorporado al mercado durante la última década y que son grandes contribuyentes de acrilamida.
- (i) los patrones de consumo de alimentos pueden estar influenciados por factores como la estacionalidad, precios, ventas, así como por factores sociales como las vacaciones que resultan importantes en el cambio de patrón de la exposición alimentaria a acrilamida (Virk-Baker et al., 2014).

Contrariamente a todo lo expuesto hasta el momento, Konings et al., (2010) evaluaron la validez de una base de datos sobre acrilamida para su uso en estudios epidemiológicos y encontraron un coeficiente de correlación de

0,82 ($P < 0,001$) entre la cantidad de acrilamida determinada químicamente y el contenido de acrilamida calculado mediante cuestionarios recordatorio de 24h duplicados. Los autores concluyen que es posible aplicar la media en lugar del contenido real de acrilamida y por tanto es posible utilizar la información de bases de datos en los estudios epidemiológicos sobre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer.

Teniendo en cuenta todos los errores de clasificación expuestos, aquellos estudios que han utilizado cuestionarios CFC más extensos, que han incluido información sobre porciones individuales, que han utilizado bases de datos de acrilamida en alimentos y que han tenido en cuenta datos de aductos de hemoglobina son los que han observado asociaciones entre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer.

Bajo la mayoría de circunstancias, la clasificación errónea de la exposición por motivos del azar disminuirá el poder estadístico de las pruebas de hipótesis y las estimaciones del efecto de polarización, como son el riesgo relativo y el odds ratio, tenderán hacia un valor nulo (es decir, indicarán ausencia de asociación). Incluso si existe una verdadera asociación entre la exposición a los contaminantes y el riesgo de un efecto adverso en la salud, la magnitud de la asociación derivada usando respuestas CFC tenderá a subestimar la verdadera magnitud de la asociación y a realizar la estimación con menor precisión, es decir, producirá un intervalo de confianza más amplio. Esto aumentará el riesgo de un error de inferencia de tipo II o falso negativo (FAO/OMS. Comité JECFA, 2010).

En los estudios sobre la correlación entre aductos de AAHb, GAHb e ingesta evaluada mediante cuestionarios CFC se observaron correlaciones

moderadas, bajas o incluso ausentes (Bjellaas et al., 2007), lo que sugiere que estas medidas representan exposiciones diferentes: las mediciones mediante encuesta CFC pretenden estimar la ingesta de acrilamida a medio plazo, mientras que los aductos de hemoglobina (AAHb, GAHb) sirven como biomarcador de la exposición durante aproximadamente 4 meses pero están muy influenciados por los cambios en hábitos de consumo estacionales o exposiciones puntuales recientes y también tienen en cuenta la absorción y el metabolismo de acrilamida. Es decir, el mismo nivel de aductos puede ser el resultado de una exposición baja durante un período de tiempo prolongado y de una exposición incidental alta. Se podría estimar el patrón AAHb midiendo los aductos de forma repetida durante un largo período de tiempo ya que la medición en un solo momento sólo aporta una instantánea y no el patrón de exposición (Virk-Baker et al., 2014). La ausencia de correlación también puede ser debida a la incapacidad de los cuestionarios CFC para medir la ingesta de acrilamida a causa de las fuentes de error expuestas anteriormente.

Freisling et al. (2013), describieron la ingesta media de acrilamida según algunas características de estilo de vida como tabaquismo y consumo de alcohol. La ingesta fue tres veces mayor en los centros del norte de Europa y, en la mayoría de ellos fue significativamente mayor en mujeres consumidoras de alcohol que en abstemias. Parece ser que el alcohol puede desempeñar un papel en el metabolismo de acrilamida ya que a bajas concentraciones de alcohol en sangre, el CYP2E1 tiene sólo una participación menor en el metabolismo del alcohol, sin embargo, cuando la concentración en sangre es alta el CYP2E1 puede estar activamente involucrado en el metabolismo del alcohol y la acrilamida puede competir

con él como sustrato del CYP2E1. Este hecho podría explicar por qué los valores GAHb se ven disminuidos en los altos consumidores de alcohol (Vesper et al., 2008).

Los aductos se expresan por gramo de globina, esto significa que la exposición a acrilamida está estandarizada según la concentración de hemoglobina en la sangre. Así, dos personas con la misma ingesta real de acrilamida pueden tener diferentes niveles de aductos dependiendo de su estado de hemoglobina (Hogervorst et al., 2010). Los factores que influyen en los niveles de hemoglobina son numerosos como el sexo, la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, ejercicio físico, dieta, etc. Por lo tanto, estas variables deben ser tenidas en cuenta a la hora de investigar la correlación entre los datos CFC y los datos de aductos de hemoglobina.

Bjellaas et al., (2007) estudiaron la posibilidad de utilizar los metabolitos urinarios de acrilamida como biomarcadores de la ingesta y de la dosis interna en ratones tras la administración dietética de pan crujiente e inyección subcutánea. Se encuentra una relación lineal entre la exposición alimentaria y los metabolitos urinarios recuperando un promedio del 55% de la dosis ingerida y entre el 54-80% de la dosis inyectada. Estos resultados indican que los metabolitos urinarios de acrilamida podrían ser buenos biomarcadores de la ingesta y de la dosis interna (hasta 5 mg/kg pc/día).

Los estudios en roedores a los que se ha administrado acrilamida en el agua potable muestran una mayor incidencia de cáncer de pulmón, glándula mamaria, útero, tiroides, cavidad oral y sistema nervioso central. No obstante, la dosis de exposición fue de 1.000-100.000 veces superior a lo que los humanos están expuestos a través de la dieta por lo que tanto la dosis

como la fuente de exposición difieren de los estudios epidemiológicos en humanos y podrían explicar la falta de asociación en los estudios de control de cohortes y de casos y controles (Larsson et al., 2009). Contrariamente otros autores apuntan a que, debido a los niveles bajos de exposición a acrilamida en la dieta, el riesgo de cáncer puede ser demasiado pequeño como para ser detectable por estudios de observación (Pelucchi et al., 2006).

En 2006, Pelucchi et al., utilizaron una red integrada de estudios de casos y controles en hospitales italianos y suizos para analizar la relación entre el consumo de acrilamida en la dieta y el cáncer de diversos tejidos. El conjunto de datos no mostró ninguna asociación consistente entre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer de mama y otros cánceres comunes salvo en el cáncer de la cavidad oral/faringe, en el de laringe y en el de próstata pero la asociación tan sólo se produjo en algunos quintiles (Pelucchi et al., 2006).

Una de las cuestiones planteadas en el estudio de Pelucci et al. (2006) fue la fiabilidad de la estimación de la ingesta de acrilamida puesto que el contenido de acrilamida en los alimentos varía ampliamente según la modalidad de cocción o la marca del producto, de hecho, los autores indicaban una probable subestimación de la ingesta diaria de acrilamida. Por otro lado, los estudios de casos y controles basados en hospitales presentan varias limitaciones potenciales: la información es recogida tras el diagnóstico y por tanto es posible que los primeros síntomas de la enfermedad puedan haber inducido una modificación en la dieta y, a su vez, la información sobre los factores nutricionales de los dos años anteriores a través de un cuestionario (CFC) pueden ser objeto de sesgos de memoria.

Cáncer de órganos sensibles a hormonas:

En un estudio en el que se administró acrilamida a roedores a través del agua potable, se evidencia la formación de varios tumores, especialmente en órganos sensibles a hormonas como testículos y glándula mamaria (Hogervorst et al., 2014).

Tabla 20. Estudios sobre acrilamida y cáncer de órganos sensibles a hormonas

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
estudio epidemiológico	cáncer de endometrio y ovario	asociación positiva	Hogervorst et al., 2007
ensayo en modelo animal (ratón)	cáncer de ovario	confirmación	Beland et al., 2013
estudio epidemiológico	cáncer de endometrio	asociación positiva	Obon-Santacana et al., 2014
estudio epidemiológico	cáncer de mama	asociación negativa	Hogervorst et al., 2007
estudio epidemiológico	cáncer de mama	asociación negativa	Wilson et al., 2009b
estudio epidemiológico	cáncer de mama	asociación positiva	Pedersen et al., 2010
ensayo en modelo animal (ratón)	cáncer de mama	confirmación	Beland et al., 2013
estudio epidemiológico	cáncer de próstata	asociación negativa	Wilson et al., 2009a

Tabla 20. Continuación

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
estudio epidemiológico	cáncer de testículo	asociación negativa	McGlynn et al., 2012
ensayo en modelo animal (ratón)	cáncer de testículo	confirmación	Beland et al., 2013

En humanos, Hogervorst et al., (2007) tras 11,3 años de seguimiento, realizaron un estudio de cohorte prospectivo sobre mujeres entre 55 y 69 años, presumiblemente menopáusicas en su totalidad (NLCS) que proporciona los primeros indicios epidemiológicos de que la ingesta de acrilamida en la dieta puede aumentar el riesgo de cáncer en seres humanos (Wilson et al., 2009b). Para el estudio incluyeron los 1.831 casos de cáncer de mama declarados y 2.468 mujeres elegidas al azar como controles, 282 casos de cáncer de ovario (2.407 controles) y 315 casos de cáncer de endometrio (2.102 controles).

El estudio concluye que no hubo indicios de asociación entre el consumo de acrilamida y el cáncer de mama, en cambio, se observó una asociación positiva entre la ingesta de acrilamida y el cáncer endometrial y de ovario, especialmente en el subgrupo de mujeres que nunca habían fumado. Los autores destacan que los riesgos relativos observados en su estudio son considerablemente mayores que los hallados para el consumo de acrilamida en estudios con animales (calculados mediante extrapolación lineal de la incidencia de cáncer). La extrapolación lineal llevó a algunos epidemiólogos a concluir que los estudios epidemiológicos probablemente no tenían la capacidad estadística para detectar una asociación entre

acrilamida dietética y cáncer. Sin embargo, existe cierta incertidumbre sobre los resultados de la extrapolación de las dosis altas administradas a los animales a las dosis bajas a las que los seres humanos están expuestos a través de los alimentos. La justificación se expone a través de la actividad enzimática en el metabolismo de acrilamida, ya que a dosis bajas el metabolismo puede ser inferior o superior al de los animales y en todo caso, la capacidad de metabolizar acrilamida o glicidamida puede ser diferente en animales y en seres humanos.

En relación al cáncer de endometrio, se trata del cuarto tipo de cáncer más común diagnosticado en mujeres europeas, no obstante, su mortalidad es relativamente baja con una tasa de supervivencia entre el 65-85% a 5 años (Obon-Santacana et al., 2014). Estos autores han evaluado la asociación entre el consumo de acrilamida basado en un cuestionario dietético 24h y el riesgo de cáncer de endometrio utilizando datos de 301.113 participantes de la cohorte EPIC. Los análisis se realizaron sobre participantes que nunca habían fumado y mujeres no usuarias de anticonceptivos orales para eliminar la influencia del tabaquismo (tanto como fuente de acrilamida como factor de protección del cáncer de endometrio) y el efecto protector de los anticonceptivos orales porque contienen estrógeno y progestina.

La medición del efecto se llevó a cabo mediante análisis de los factores de riesgo conocidos para el cáncer de endometrio como índice de masa corporal, estado menopáusico y uso de terapia de reemplazo hormonal, de los factores protectores conocidos como uso de anticonceptivos orales y condición de fumadora, de la zona geográfica y de los factores que pueden afectar a la actividad de CYP2E1 como consumo de alcohol e índice de masa corporal.

Por otra parte, los autores de nuevo plantean la hipótesis de que acrilamida pueda tener efectos hormonales. Los resultados para el tipo I de adenocarcinoma endometriode asociado a la estimulación estrogénica sin oposición en las no usuarias de anticonceptivos orales son compatibles con esta hipótesis, ya que se considera que el tipo I está impulsado por estrógeno, sin embargo, esta hipótesis no ha sido probada, y otros mecanismos de acrilamida como la genotoxicidad causada por glicidamida podrían también explicar estos resultados.

Obon-Santacana et al., 2014 concluyen que no han hallado asociaciones entre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer de endometrio en general o de tipo I, sin embargo, las mujeres con una ingesta elevada de acrilamida (mediana quintil superior, 44 $\mu\text{g}/\text{día}$) que nunca fumaron ni utilizaron anticonceptivos orales al inicio del estudio, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio de tipo I en relación con las mujeres con menor consumo.

Por otra parte, la asociación hallada entre acrilamida y cáncer endometrial y de ovario puede indicar que la base de la carcinogénesis de acrilamida podría estar causada a través de glicidamida y además, por la perturbación de los equilibrios hormonales ya que acrilamida se une a muchas proteínas, entre ellas las que tienen un papel importante en este equilibrio, como la globulina fijadora de hormonas sexuales, presente en seres humanos pero no en ratas. Por tanto, acrilamida también podría ser cancerígeno a través de vías hormonales y para esto, los animales pueden no ser un modelo adecuado y por tanto, tampoco la extrapolación lineal de los resultados obtenidos en modelos animales (Hogervorst et al., 2010).

En cuanto al cáncer testicular, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas y se desconocen las causas debido a que los factores de riesgo son poco conocidos. Se cree que es poco probable que la exposición alimentaria a acrilamida aumente el riesgo de cáncer testicular (McGlynn et al., 2012) y se sugiere que la exposición a diversos factores en la adolescencia y la edad adulta estaría relacionada con su desarrollo. A pesar de todo, algunos estudios en modelos animales como en ratas concluyen que acrilamida induce desequilibrio en el estado oxidativo y deterioro en la función testicular (Khalil et al., 2014).

Conociendo las limitaciones del uso de los cuestionarios de ingesta alimentaria (CFC) para evaluar la exposición a un contaminante alimentario que depende principalmente del método de cocción, Wilson et al., (2009) midieron la relación entre la ingesta de acrilamida en la dieta y el cáncer de próstata basándose en datos de un estudio poblacional de casos y controles de cáncer de próstata en Suecia. En primer lugar evaluaron la idoneidad del cuestionario CFC para medir la ingesta de acrilamida mediante la comparación, en un subconjunto de la población, de la ingesta de acrilamida con los aductos de hemoglobina. En segundo lugar, estudiaron la asociación entre la exposición a la acrilamida y el riesgo de cáncer de próstata con 2 medidas de exposición a la acrilamida: la ingesta CFC y los aductos de hemoglobina. Tras los ajustes por edad y otros parámetros, la correlación parcial entre el consumo de acrilamida en el cuestionario CFC y los aductos de hemoglobina fue de 0,25 (IC 95%, 0.14-0.35). Se trata del primer informe que utiliza aductos de hemoglobina y acrilamida para estudiar la asociación entre la exposición a la acrilamida y el riesgo de cáncer. En el estudio se incluyeron 1.400 casos que

cumplimentaron la encuesta y donaron sangre para su análisis, no obstante el biomarcador se midió aleatoriamente en 377 muestras. La comparación entre la ingesta de acrilamida a través del cuestionario y el nivel de aductos se realizó en el subconjunto de hombres con mediciones de sangre.

Los investigadores concluyen que se encontró una correlación moderada entre los aductos de AAHb y la ingesta de acrilamida mediante cuestionario CFC, pero ninguna asociación entre los aductos o la ingesta de acrilamida mediante cuestionario CFC y el riesgo de cáncer de próstata (Wilson et al., 2009a). Esta correlación fue mayor entre los controles que entre los casos y la diferencia puede deberse al sesgo de selección o a los cambios en la dieta de los casos tras el diagnóstico.

La explicación que ofrecen los autores al respecto es que la encuesta de frecuencia de alimentos evalúa el último año de consumo, mientras que los aductos de hemoglobina reflejan los últimos cuatro meses de exposición, y no se contemplan los aductos de glicidamida, por tanto, ambas medidas probablemente no se correlacionan perfectamente incluso en ausencia de error de medición.

Cáncer de órganos urinarios:

En 2003, Mucci et al. (Suecia) realizaron el primer estudio epidemiológico para investigar si una mayor ingesta de ciertos alimentos con elevado contenido de acrilamida podría aumentar el riesgo de cáncer de intestino grueso, vejiga o riñones. El tamaño de la muestra para el estudio fue de 538 controles y 263 casos con cáncer de vejiga y 133 casos con cáncer de riñón. El propio equipo analizó alimentos para determinar su contenido en

acrilamida y se utilizaron encuestas dietéticas sobre hábitos alimentarios. En los modelos multivariante, consideraron como posibles factores de confusión el hábito de fumar, el índice de masa corporal, ingesta de frutas y verduras, ingesta de grasa saturada, ingesta de carne roja y la energía total. Hallaron que la ingesta media diaria estimada de acrilamida a través de la dieta fue de 27,5 µg/día entre los controles. Este estudio de casos y controles de base poblacional no encontró ninguna asociación entre la exposición alimentaria a la acrilamida en cantidades normalmente ingeridas por adultos suecos y el riesgo de cáncer de vejiga o de riñón. No obstante los resultados sugieren un mayor riesgo de cáncer de vejiga para aquellos con una ingesta diaria de patatas fritas o al horno (OR ajustado 1.6; 95 % CI 0,7-3,5) pero sugieren que los componentes de patatas distintos de acrilamida pueden ser los responsables de esta asociación.

Cáncer colorrectal:

En España, en 2013, el cáncer colorrectal (CCR) fue el tercer cáncer más común y la segunda causa principal de muerte por cáncer (SEOM, 2013).

La mayoría de los estudios de cohortes prospectivos y de casos y controles desarrollados en los últimos años no han demostrado una asociación entre el consumo de acrilamida y el riesgo de CCR. Esto puede indicar bien que acrilamida no juega ningún papel en el desarrollo del CCR o que los estudios no han demostrado una verdadera asociación. Las asociaciones pueden ser más evidentes si se tiene en cuenta la heterogeneidad molecular de los tumores colorrectales (Hogervorst et al., 2014).

Tabla 21. Estudios sobre acrilamida y cáncer colorrectal

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
estudio epidemiológico	cáncer de intestino grueso	asociación negativa	Mucci et al., 2003
estudio epidemiológico	cáncer colorrectal	asociación negativa	Mucci et al., 2006
estudio epidemiológico	cáncer colorrectal	asociación negativa	Larsson et al., 2009
estudio epidemiológico	cáncer colorrectal	asociación positiva	Hogervorst et al., 2014

En el mismo estudio de 2003, Mucci et al. (Suecia) investigaron si una mayor ingesta de ciertos alimentos con elevado contenido de acrilamida podría aumentar el riesgo de cáncer de intestino grueso. El tamaño de la muestra para el estudio fue de 538 controles y 591 casos con cáncer de intestino grueso. En los modelos multivariante, consideraron como posibles factores de confusión los mismos que para el cáncer de riñón y vejiga e incluyeron la ingesta de alcohol. Con respecto a otros alimentos fritos, los datos sugieren un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de intestino grueso con el aumento del consumo de pescado empanado.

Este estudio de casos y controles de base poblacional no encontró ninguna asociación entre la exposición alimentaria a la acrilamida en cantidades normalmente ingeridas por adultos suecos y el riesgo de cáncer de intestino grueso. No obstante, hallaron que para el cáncer colorrectal, el riesgo de cáncer disminuía en los cuartiles más altos de acrilamida dietética, incluso tras el ajuste de los posibles factores de confusión, el riesgo fue un 40% menor en comparación con los que consumían en el cuartil más bajo.

Esta asociación fue más evidente entre los fumadores (Mucci et al., 2003). La explicación que aportan los autores es una posible confusión residual por un efecto protector de determinados nutrientes presentes en la dieta y la posible alta eficacia de desintoxicación de acrilamida debida a las pequeñas dosis ingeridas (explicaría por qué en roedores se presenta una relación clara con carcinogenicidad y no en humanos).

Unos años más tarde, de nuevo el equipo de Mucci (2006) abordó la cuestión mediante un estudio prospectivo cuya población participante fueron mujeres de la cohorte sueca de mamografía. Se invitó a participar a mujeres nacidas entre 1917 y 1948 enviando por correo un cuestionario de 6 páginas sobre el estilo de vida y los factores dietéticos. Tras realizar las exclusiones oportunas la cohorte final del estudio comprendió 61.467 mujeres al inicio del seguimiento. Obtuvieron la información sobre los niveles de acrilamida en alimentos de las bases de datos de la Swedish National Food Administration (NFA sueca) y de la FDA.

La ingesta de acrilamida media a través de la dieta fue de 24,6 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 0,38 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$. Tras el análisis, los autores manifiestan algunas pruebas de que las mujeres con mayor consumo de pasteles y galletas tenían un pequeño aumento del riesgo de cáncer colorrectal (RR=1,4; IC del 95%=1,0-1,8) y de cáncer de colon en particular (RR=1,5; IC del 95%=1.0 -2.1), pero no de cáncer de recto (RR=1,2; IC del 95%=0,7-2,1). A pesar de la evidencia, destacan que pasteles y galletas contribuyeron sólo al 6% de acrilamida dietética total y explican que probablemente el pequeño aumento en el riesgo se debe a otros componentes de estos alimentos. Concluyen que los datos del estudio prospectivo no apoyan ninguna asociación positiva entre el consumo de acrilamida a través de fuentes dietéticas y el riesgo de

cáncer colorrectal. Tampoco encuentran evidencias significativas en la tendencia dosis-respuesta.

Mucci et al. (2006) también indican que el nivel de acrilamida al que los seres humanos están expuestos en la dieta puede no ser suficiente para aumentar el riesgo de cáncer. También afirman que el metabolismo de acrilamida en los animales es diferente en función de la vía de exposición (oral, dérmica, o intraperitoneal) y que existen grandes diferencias en las tasas de metabolismo entre especies. Estas conclusiones coinciden con el estudio publicado por Hogervorst et al. en 2008.

En 2009, Larsson et al. estudiaron la cohorte iniciada en 1997 de hombres nacidos entre 1918 y 1952 y residentes en el centro de Suecia. Tras las exclusiones oportunas de los posibles candidatos entre otras cuestiones, por desviaciones en la ingesta de energía y diagnóstico de cáncer, el análisis se realizó sobre 45.306 hombres. Los datos de hábitos de consumo se obtuvieron del cuestionario dietético de 7 días cumplimentado al inicio de la cohorte y la información sobre el contenido en acrilamida se obtuvo de la base de datos de la Administración Nacional de Alimentos de Suecia y la publicación de Svensson et al. (2003).

En este caso los autores aplican un estudio multivariante en el que incluyen la educación, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, el índice de masa corporal, ejercicio, antecedentes de diabetes, el tabaquismo, el uso de aspirina, la ingesta total de energía, y la ingesta de alcohol, calcio y fibra dietética (Larsson et al., 2009).

La media (\pm DE) de la ingesta diaria de acrilamida en la población estudiada fue de $36,1 \pm 9,6$ μ g/día. El estudio prospectivo de cohortes en hombres

suecos no halló pruebas de que la cantidad normalmente ingerida de acrilamida en la dieta pueda asociarse al riesgo de cáncer de colon o de recto. La falta de asociación se mantuvo incluso en los subgrupos estratificados por tabaco. Conviene destacar que los autores no excluyen el error de medición y la clasificación errónea resultante debido al autoreporte de la dieta. Como fortaleza este estudio ofrece un gran tamaño de muestra.

En la iniciación y progresión del cáncer colorrectal se cree que son acontecimientos clave la inactivación del gen supresor tumoral de poliposis adenomatosa coli (APC) y la activación de los Kirsten-ras proto-oncogén (KRAS). La inactivación del gen supresor tumoral APC parece desencadenar la cascada de eventos que conduce a la transformación maligna de las células epiteliales en adenocarcinoma.

Hogervorst et al. (2014) plantean la hipótesis de que la ingesta de acrilamida se asocia con el riesgo de cáncer colorrectal caracterizado por la activación de mutaciones en el gen KRAS y en el gen APC. Para ello proponen un estudio de cohorte utilizando los datos de la NLCS (Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer) en el que analizan las mutaciones de tejido tumoral de 733 pacientes con CCR y los cuestionarios de frecuencia de alimentos (CFC) cumplimentados por los pacientes al inicio de la NLCS en 1986. Para asignar la concentración de acrilamida media para cada alimento usaron los datos de la Autoridad de Seguridad Alimentaria y Consumo Holandesa.

Dado que los autores manifiestan un posible efecto hormonal de acrilamida, el análisis de datos se llevó a cabo por separado en hombres y mujeres.

Los autores encuentran una asociación positiva entre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer de colon que presenta mutaciones en la activación del gen KRAS en hombres pero no en mujeres, para lo cual no encuentran explicación. También hallaron una asociación inversa con el riesgo de tumores que presentan una mutación en el gen APC sólo en el caso de las mujeres. No obstante, advierten que se trata del primer estudio sobre el consumo de acrilamida en relación con mutaciones específicas en los genes indicados anteriormente y que se han realizado análisis en pequeños subgrupos con un corto período de seguimiento, por lo que la interpretación de resultados debe realizarse con precaución y conviene continuar con estudios de estimación de la asociación mediante el uso de biomarcadores de exposición a acrilamida.

Cáncer de páncreas:

El cáncer de páncreas (CP) es la quinta causa de mortalidad por cáncer en Europa y la sexta en España con una de las más bajas tasas de supervivencia (<5%). Al menos el 20% de la enfermedad es atribuible al consumo de tabaco y el resto se atribuye a otros factores de riesgo como diabetes, pancreatitis, sobrepeso y obesidad, infección por *Helicobacter pylori* y consumo excesivo de alcohol (Obon-Santacana et al., 2013).

Varios estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre la exposición alimentaria a acrilamida y el riesgo de cáncer de páncreas exocrino (de cohortes en Países Bajos y Finlandia y de casos y controles en Italia). En general, estos estudios no observaron ninguna asociación, sin embargo en todos ellos el tamaño de la muestra fue bastante reducido

(menos de 349 casos de CP), se utilizaron diferentes diseños y los datos de ingesta de acrilamida no estaban armonizados (Obon-Santacana et al., 2013).

Tabla 22. Estudios sobre acrilamida y cáncer de páncreas

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
estudio epidemiológico	cáncer de páncreas	asociación negativa	Obon-Santacana et al., 2013
ensayo en modelo animal (rata)	cáncer de páncreas	confirmación	Yener et al., 2013
ensayo en modelo animal (ratón)	cáncer de páncreas	confirmación	Beland et al., 2013

El equipo de Obon-Santacana et al. (2013) evaluó la asociación entre el riesgo de CP y el consumo dietético basándose en un cuestionario dietético cumplimentado en la cohorte EPIC. Utilizaron datos de 477.308 participantes para incluir finalmente 865 casos de cáncer pancreático. La exclusión se realizó según distintos criterios como disponer de datos incompletos sobre el estilo de vida o tener una ingesta de energía extrema. Para la obtención de información sobre los niveles de acrilamida en alimentos utilizaron la base de datos de la Comunidad Europea.

Las variables investigadas fueron tanto factores de riesgo conocidos como potenciales factores de confusión: el sexo, el índice de masa corporal (IMC, kg/cm²), el tabaquismo, antecedentes de diabetes, ingesta de alcohol, nivel educativo, actividad física, energía total (por 1000 Kcal/día) y el

consumo diario de distintos tipos de alimentos (grasa, fibra, vegetales, frutas, frutos secos, semillas, carnes rojas y carnes procesadas). Los factores consumo de alcohol y el IMC obedecen a que pueden afectar a la actividad de CYP2E1.

La ingesta de acrilamida no se asoció con el riesgo de cáncer de páncreas. Tampoco observaron asociaciones entre la ingesta de acrilamida y el riesgo de cáncer de páncreas en los participantes con bajo peso, obesos o normales.

Por último los autores señalan como puntos débiles del estudio la falta de inclusión de las historias de exposición ocupacional (no disponibles en EPIC) y la ausencia de datos de métodos de cocción en los cuestionarios de algunos centros.

Por otro lado, Yener et al. (2013) realizan un estudio sobre los efectos neoplásicos de acrilamida en el páncreas exocrino de rata inducido por azaserina (derivado de aminoácido). Los autores sugieren que es posible que acrilamida ejerza un efecto promotor del adenocarcinoma pancreático iniciado por azaserina, actuaría como un iniciador potencial de cáncer de páncreas de rata.

Beland et al. (2013) expusieron a ratones B6C3F1 y ratas F344/N a acrilamida mediante el agua de bebida durante 2 años y observaron importantes incrementos de tumores pancreáticos relacionados con la dosis administrada, tanto en machos como en hembras.

Cáncer de esófago:

Los resultados publicados sobre la relación entre ingesta de acrilamida y cáncer de esófago en general deben ser interpretados con cautela, ya que aunque los dos subtipos histológicos (carcinoma de células escamosas de esófago y adenocarcinoma de esófago) comparten algunos factores de riesgo, también se conoce que su etiología es distinta (Lujan-Barroso et al., 2014). Mientras los principales factores de riesgo para el carcinoma de células escamosas de esófago son el tabaquismo y los altos niveles de consumo de alcohol, para el adenocarcinoma de esófago son el esófago de Barret, el tabaquismo y la obesidad. Asimismo, ambos tipos de cáncer comparten el consumo de carne procesada como posible factor de riesgo, y el consumo de frutas y hortalizas como factor de protección.

Respecto a los estudios publicados hasta el momento sobre la asociación, el estudio de casos y controles de Suecia (n=594 cánceres de esófago) observó un riesgo global de cáncer de esófago, siendo más fuerte la asociación entre personas que presentaban sobrepeso. Esta asociación fue más fuerte entre las personas con sobrepeso u obesos (n=268). El estudio de cohorte holandés (NLCS) (n=115) observó un aumento en el riesgo por cada 10µg de incremento de ingesta de acrilamida/día en personas obesas pero la observación se basó en tan sólo 20 casos de cáncer de esófago (Lujan-Barroso et al., 2014). Los autores basan su estudio en los datos EPIC y dado que el tabaquismo es un factor determinante de la exposición a acrilamida, los análisis se realizaron en los no fumadores y las personas que habían dejado de fumar al menos 20 años antes de ser inscritos en la cohorte EPIC.

Al inicio del estudio, la media de ingesta de acrilamida alimentaria estimada sobre la base de los cuestionarios dietéticos fue de 26,22 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Tras un seguimiento de 11 años para el cáncer de esófago en general, los participantes con una ingesta estimada de acrilamida entre 15,7-23,3 $\mu\text{g}/\text{día}$ (segundo cuartil) tuvieron un riesgo del 75% mayor de desarrollar cáncer de esófago en comparación con los participantes del cuartil más bajo (0-15,6 $\mu\text{g}/\text{día}$), mientras que participantes con un rango de ingesta estimada entre 23,4-30,7 $\mu\text{g}/\text{día}$ (tercer cuartil) tenían un 66% más de riesgo de desarrollar cáncer. En cambio, los individuos del cuartil más alto de ingesta estimada (34,2-261,4 $\mu\text{g}/\text{día}$) no presentaban un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de esófago. Tampoco observaron resultados estadísticamente significativos al ajustar los cuartiles por energía consumida.

Los autores concluyen que los resultados de la cohorte EPIC sugieren que no hay asociación entre la ingesta estimada de acrilamida y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago (Lujan-Barroso et al., 2014) a pesar de encontrar aumento del riesgo estadísticamente significativo en el tercer y cuarto cuartil. No obstante, informan sobre la posibilidad de añadir datos para el análisis mediante cohortes mayores o estudios mediante biomarcadores.

Acrilamida, teratogenia y embarazo

Un agente es teratógeno si su administración durante el embarazo causa anomalías estructurales o funcionales de forma directa o indirecta al feto. Debido a que acrilamida puede atravesar la barrera placentaria (Schettgen

et al., 2004) se han planteado preocupaciones sobre los posibles efectos de la exposición alimentaria en los seres humanos durante el embarazo.

Actualmente, el efecto de acrilamida en el desarrollo embrionario y postnatal es menos entendido que sus efectos genotóxicos.

Tabla 23. Estudios sobre acrilamida y teratogenia

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
ensayo en modelo animal (ratón)	mutagénesis de células germinales	confirmación	Ghanayem et al., 2010
ensayo en modelo animal (ratas)	desarrollo del cerebro	confirmación	Allam et al. (2011)
ensayo en modelo animal (ratas)	peso inferior al nacer	confirmación	Allam et al. (2011)
estudio epidemiológico	peso inferior al nacer	confirmación	Duarte-Salles et al. 2013
estudio epidemiológico	peso inferior al nacer	confirmación	Pedersen et al. 2012a
estudio epidemiológico	peso inferior al nacer	confirmación	Pedersen et al. 2012b

Según Ghanayem et al. (2010), los embarazos causados por ratones obesos tratados con acrilamida (25 mg en agua de bebida durante 5 días) mostraron una disminución en el porcentaje de fetos vivos, también presentaron mayor mutagenicidad de células germinales y mayor toxicidad reproductiva.

Allam et al. (2011) examinaron los efectos en el desarrollo de las funciones y características del cerebelo en ratas albinas. Administraron una dosis de 10 mg/kg pc/día de acrilamida por vía oral a hembras embarazadas y evaluaron los efectos de la administración durante el embarazo hasta el nacimiento (prenatal) y durante el embarazo hasta días posteriores al nacimiento (perinatal) comparándolos con el grupo control. Hallaron que en ambos casos acrilamida induce un retraso significativo en el desarrollo del peso corporal de los recién nacidos, pérdida de neuronas de Purkinje, interrumpe la maquinaria bioquímica e inducir cambios estructurales en el desarrollo del cerebelo de rata.

Por otro lado, la ingesta de acrilamida durante el embarazo se ha asociado negativamente con el crecimiento fetal, incluso excluyendo a las gestantes fumadoras, y con una menor circunferencia de la cabeza. De hecho, los estudios sobre este aspecto de acrilamida sugieren que la ingesta de acrilamida durante el embarazo debería reducirse para evitar los efectos en el recién nacido y mejorar el crecimiento fetal (Duarte-Salles et al., 2013 ; Pedersen et al., 2012a y 2012b).

En un estudio europeo multicéntrico, se investigó la asociación entre tres factores: exposición alimentaria materna a acrilamida (mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria maternos, CFCs), niveles de aductos en sangre de cordón umbilical en el momento del nacimiento y peso al nacer (Pedersen et al., 2012b).

Los resultados del estudio (entre no fumadoras; n=801), avalan el hallazgo de aductos de acrilamida y glicidamida en sangre de cordón de todos los bebés. El nivel de aductos de acrilamida en sangre de cordón fue

aproximadamente la mitad del nivel en sangre materna. Los mayores niveles de aductos de acrilamida y glicidamida en sangre de cordón umbilical se asociaron con una disminución significativa en el peso al nacer tras realizar el ajuste por país y edad gestacional (Pedersen et al., 2012b)

En 2004, se investigó la relación entre los niveles de aductos de acrilamida-valina de hemoglobina en gestantes no fumadoras y el nivel de aductos en sangre de cordón umbilical. Al igual que en el estudio anterior, en éste también se halló que la concentración en los bebés correspondía aproximadamente al 50% del nivel de aducto que presentaba la sangre materna. No obstante, los eritrocitos neonatales presentan una vida útil más corta y el peso corporal de los recién nacidos es inferior por lo que la dosis relativa interna de acrilamida en los recién nacidos (en $\mu\text{g}/\text{kg pc}$) debe suponerse al menos igual a la de la madre. Asimismo, los recién nacidos de madres fumadoras están expuestos a dosis mucho más altas de acrilamida que los de madres no fumadoras (Schettgen et al., 2004).

Acrilamida y reproducción

La toxicidad reproductiva de acrilamida ha sido observada en animales de laboratorio expuestos a altos niveles de acrilamida.

Existe una teoría que afirma que la toxicidad reproductiva de acrilamida está relacionada con el efecto neurotóxico a través de su influencia en el comportamiento durante el apareamiento, ya que acrilamida produce debilidad en las extremidades traseras de ratas que impide el agarre suficiente durante la cópula y ocasiona una penetración disfuncional. Además, la función eréctil podría estar reducida debido a daños en los

nervios del pene. Según las autoras Erkekoğlu y Baydar (2010) no parece existir tal relación.

Otra teoría relaciona ambos tipos de toxicidad a través de la mediación de la proteína motora quinesina. Esta proteína se encuentra tanto en el sistema nervioso como en los flagelos del espermatozoide y su interferencia podría reducir la motilidad del espermatozoide y los acontecimientos necesarios para la fertilización. También se ha estudiado la alquilación de grupos sulfhidrilo en proteínas como protamina, situada en la cabeza y la cola del espermatozoide que al parecer podría afectar al avance del espermatozoide.

En junio de 2002, FAO y OMS concluyeron que, tomando como base estudios en ratas, un NOAEL de toxicidad reproductiva de 2 mg/kg pc/día era 4 veces superior al de los efectos neurotóxicos crónicos de acrilamida en forma de neuropatía periférica.

Tabla 24. Estudios sobre acrilamida y reproducción

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
ensayo en modelo animal (ratón)	infertilidad	confirmación	Ghanayem et al., 2010
ensayo en modelo animal (ratón)	mutaciones en células germinales	confirmación	Russell et al., 1991
ensayo en modelo animal (ratón)	mutagénesis de células germinales	confirmación	Ghanayem et al., 2010

El Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (NIEHS) de Estados Unidos planteó una línea de investigación sobre el metabolismo de

acrilamida en ratones obesos y delgados. Según Ghanayem et al., (2010), la toxicidad reproductiva inducida mediante el tratamiento de agua con 25 mg de acrilamida durante 5 días aumentó la infertilidad masculina en ratones, tanto obesos como delgados aunque el efecto fue mayor en los ratones obesos (Ghanayem et al., 2010).

En estudios llevados a cabo en ratas y ratones se confirmó que acrilamida es un tóxico que produce atrofia en los testículos, afectando directamente a la fertilidad (Moreno Navarro et al., 2007).

Khalil et al (2014) demuestran la capacidad antioxidante de acrilamida y la reducción de testosterona libre y total en plasma y lo relacionan con la capacidad de acrilamida para generar especies reactivas de oxígeno (ROS). Según la disminución de testosterona consideran que el testículo es un órgano diana de la acción de acrilamida. Por otro lado, acrilamida indujo significativamente la expresión de genes asociados con el metabolismo de lípidos y la fosforilación oxidativa, en particular, la sintasa de ATP (niveles elevados de ATP), lo que indica un aumento de la demanda de energía en el hígado durante la exposición a este tóxico.

Por todo ello, se podría concluir que acrilamida induce desequilibrio en el estado oxidante/antioxidante, deterioro en la función testicular y perturbaciones en los genes de respuesta inmune en ratas.

No obstante, algunos estudios concluyen que las dosis medias ingeridas por la población general no parecen causar efectos observables (FDA y Centro de Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana-CERRR). A pesar de que en mayo de 2004 se publicó un documento en el que se afirmaba que «la preocupación por posibles efectos adversos en la reproducción y el

desarrollo debidos a la exposición a acrilamida en la población general es insignificante debido a los bajos niveles de exposición humana», el panel de expertos de ambas instituciones no descartaba la continuidad de las investigaciones en esa línea porque sí se han observado efectos en la reproducción sobre modelos animales, si bien con dosis considerablemente elevadas. Otra razón es que, aunque la población general no está expuesta a lo que se consideran altas dosis, sí hay grupos de riesgo entre los trabajadores expuestos a acrilamida y entre fumadores, aunque en menor medida.

1.9.2.3 Acrilamida y neurotoxicidad

En animales expuestos a dosis repetidas de acrilamida, el principal efecto observado es el daño en nervios periféricos (neuropatía periférica). El potencial neurotóxico se debe principalmente a la acrilamida y a los aductos formados con la hemoglobina (Moreno Navarro et al., 2007).

FAO y OMS publicaron en 2002 un informe sobre las implicaciones para la salud de la presencia de acrilamida en los alimentos. Respecto a la neuropatía, el informe concluye que el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) es 0,5 mg/kg pc/día (FAO/OMS, 2002).

Se proponen varias hipótesis importantes con respecto al mecanismo neurotóxico de acrilamida (Erkekoğlu et al., 2014):

- (a) inhibición del transporte axonal rápido basado en la quinesina
- (b) inhibición directa de la neurotransmisión
- (c) alteración de los niveles de neurotransmisores

Estudios morfológicos sugieren que los efectos neurológicos están mediados a través de la degeneración axonal distal (neuropatía degenerativa) en el sistema nervioso periférico y en el central. Estudios posteriores mostraron que las terminaciones nerviosas y las neuronas de Purkinje son los principales objetivos de acrilamida (Erkekoğlu et al., 2010). En este sentido también se pronunciaron Friedman et al., (2003) ya que en relación con el mecanismo por inhibición del transporte quinésico-axonal rápido, afirman que se produce una fusión de las membranas afectadas y la neurotransmisión se ve inhibida debido a esta acción directa sobre el nervio terminal (Moreno Navarro et al., 2007).

Actualmente existe preocupación por la posibilidad de que exista una neurotoxicidad acumulativa ya que los mismos efectos neurotóxicos pueden ser observados a dosis altas de acrilamida o manteniendo exposiciones prolongadas de dosis bajas (Erkekoğlu et al., 2014).

Las neurotoxinas electrófilas, entre las que se incluye acrilamida, pueden causar cambios estructurales y funcionales de las proteínas mediante un mecanismo de oxidación, lo que puede conducir al fallo de la ruta de neurotransmisión y a daño celular en el nervio final. Acrilamida es un alqueno de tipo 2 y por tanto comparte un mecanismo común de toxicidad con otros miembros químicamente relacionados. Se trata de un grupo químico que posee un grupo carbonilo y que han sido bien documentados como tóxicos ambientales y/o mediadores endógenos del estrés oxidativo celular.

LoPachin y Gavin (2012) proponen que la exposición ambiental a una mezcla de alquenos de tipo 2 podría representar un riesgo significativo para

la salud humana y concluyen que estos tóxicos exógenos podrían interactuar sinérgicamente con aldehídos insaturados endógenos acelerando la aparición y el desarrollo de aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer y otros estados patogénicos derivados del estrés oxidativo celular.

Lopachin y Gavin (2012) sugieren que acrilamida y otros alquenos de tipo 2 forman aductos irreversibles con sitios nucleófilos débiles de macromoléculas. Las moléculas diana toxicológicamente relevantes son los residuos de cisteína de enzimas de las terminales nerviosas (grupos sulfhidrilotiolato). Químicamente, acrilamida es un neurotóxico electrófilo suave soluble en agua que forma estos aductos lentamente, en consecuencia, la molécula tiene un gran volumen de distribución y atraviesa fácilmente la barrera sangre-cerebro.

Los autores ponen de manifiesto que, dado que los sitios sulfhidrilotiolato altamente nucleófilos regulan la actividad de la enzima al actuar como aceptores para neuromoduladores redox como el óxido nítrico (NO) o al tener un papel directo en la actividad catalítica correspondiente, acrilamida reduce la neurotransmisión en las sinapsis central y periférica mediante la interrupción de estas vías de señalización.

La neurotransmisión es un proceso complejo de múltiples etapas que está altamente regulada por la señal de NO y, por tanto, es probable que la interrupción de esta vía por acrilamida tenga consecuencias importantes para la función presináptica. Las proteínas presinápticas inactivadas por la formación de aductos de cisteína son reemplazadas lentamente y se acumulan. El estudio demuestra una acumulación presináptica progresiva

de aductos de cisteína que está estrechamente relacionada con el desarrollo de los síntomas neurológicos por acrilamida.

También aportan evidencia sobre que la disfunción del nervio se produce cuando existe un nivel de aducción de cisteína acumulada de 350-500 pg/ μ g de proteína. Esto refleja el umbral mínimo de exposición por debajo del cual la neurotoxicidad no se produce. En cambio, cuando la intoxicación es continua y la formación de aductos supera este umbral, el nivel de proteínas disfuncionales aumenta proporcionalmente y aparece el proceso de neurotoxicidad característico de acrilamida (Lopachin et al., 2012).

1.9.2.4 Acrilamida e inmunotoxicidad

La incidencia de tumores malignos linfáticos se ha incrementado dramáticamente durante las últimas décadas. Este tipo de cáncer es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas. Se desconocen los factores de riesgo modificables de estas neoplasias y algunos autores apuntan hacia una posible relación con acrilamida (Bongers et al., 2012).

Tabla 25. Estudios sobre acrilamida e inmunotoxicidad

Tipo de estudio	Tipo de toxicidad estudiada	Resultado	Fuente
ensayo en modelo animal (ratón)	mutaciones en médula ósea	confirmación	Hoorn et al., 1993
ensayo in vitro (linfocitos humanos)	genotoxicidad en linfocitos humanos	confirmación	Baum et al., 2008
ensayo en modelo animal (rata)	mutación en linfocito Hprt	confirmación	Mei et al., 2010
estudio epidemiológico	cáncer de sistema linfático	asociación positiva	Bongers et al., 2012
ensayo en modelo animal (ratón)	inmunotoxicidad	confirmación	Jin et al., 2014

Bongers et al., 2012 observaron una asociación positiva para el mieloma múltiple (hombres y mujeres) y para el linfoma folicular (sólo en hombres). Se trata del primer estudio epidemiológico que proporciona indicaciones sobre que acrilamida puede aumentar el riesgo de mieloma múltiple y el linfoma folicular.

Tan sólo se ha localizado un estudio publicado sobre la inmunotoxicidad específica de acrilamida. En él, los autores administraron acrilamida mediante sonda oral a hembras de ratón durante 30 días y posteriormente evaluaron los efectos inmunotoxicológicos observando una reducción en el peso corporal, el bazo y el timo así como en el recuento de linfocitos. Acrilamida provoca un efecto inhibitor sobre la inmunidad celular y humoral de los ratones (Jin et al., 2014).

Además hallan cambios patológicos en ganglios linfáticos, timo y bazo. El porcentaje de células T en linfocitos de la sangre se incrementa significativamente y hay una reducción significativa del porcentaje de células NK (asesinas naturales).

1.10 Principios del análisis de un riesgo químico alimentario

El análisis del riesgo es una herramienta para proteger la salud de las personas. Consiste en aplicar un método sistemático para evaluar riesgos asociados a la presencia de un peligro en un medio. El análisis de riesgos consta de tres componentes: evaluación de riesgos, gestión de riesgos, y comunicación de riesgos (FAO/OMS, 2007)

Una política pública sobre inocuidad de los alimentos debe fundamentarse en criterios científicos rigurosos y en el desarrollo de procedimientos que utilicen racionalmente los conocimientos científicos para adoptar las decisiones políticas oportunas. Las fronteras entre química, toxicología y nutrición se difuminan y desembocan en un marco común conocido como evaluación de riesgos(FAO/OMS, 1995).

1.10.1 Proceso de Análisis del Riesgo

El objetivo general del análisis de riesgos aplicado a la inocuidad alimentaria es asegurar la protección de la salud humana.

El Análisis del riesgo debe ser la base política de la seguridad alimentaria, mediante sus tres componentes: Evaluación del riesgo (asesoramiento científico y análisis de datos), Gestión del riesgo (reglamentación y control) y Comunicación del riesgo (AECOSAN, 2014).

1.10.2 Proceso de Evaluación del Riesgo

La evaluación del riesgo consiste en estimar la probabilidad de que un individuo o una población se encuentren expuestos a un peligro a través de un medio, como puede ser un alimento, y cuantificar las consecuencias de la exposición tanto en el plano de la salud como en el económico (EFSA, 2005).

“Factor de peligro” es todo agente biológico, químico o físico presente en un alimento o un pienso o toda condición biológica, química o física de un alimento o de un pienso que pueda causar un efecto perjudicial para la salud (AECOSAN, 2014). El riesgo en cambio es la ponderación de la probabilidad de que efectivamente el efecto adverso se presente en la salud de la población expuesta y la gravedad de ese efecto (Codex Alimentarius, 1969).

La Evaluación del riesgo es un proceso con fundamento científico formado por cuatro etapas (FAO/OMS, 2007 ; AECOSAN, 2014):

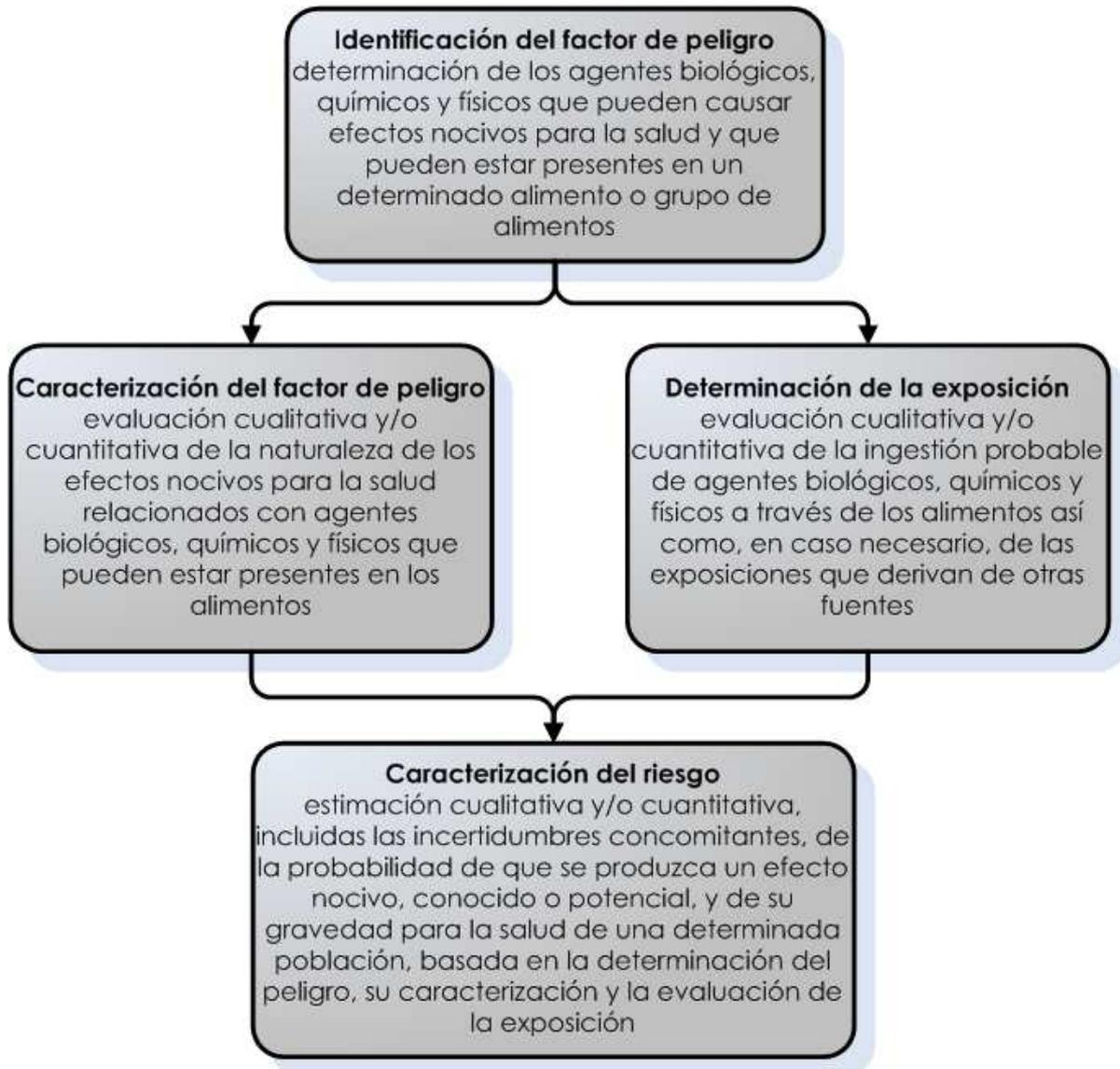


Figura 8. Metodología para la determinación del riesgo

En la Comunidad Europea, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria es el órgano de referencia científico independiente que realiza la evaluación del riesgo.

En el caso de los agentes químicos, en la fase de caracterización del factor de peligro, hay que realizar una evaluación de la relación dosis-respuesta

(AECOSAN, 2014). Tradicionalmente se ha empleado el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL o LOAEL) o el nivel sin efectos observados (NOEL o LOEL) para la evaluación de riesgos en el ámbito alimentario (FAO/OMS, 5ª reunión, 2011).

Según el Comité del Codex Alimentarius sobre Contaminantes de los Alimentos (2011) el NOAEL es la concentración o cantidad mayor de una sustancia establecida mediante experimento u observación, que no produce alteraciones adversas en la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o duración de la vida del organismo objetivo. Estas alteraciones deben ser distinguibles de las observadas en organismos normales de la misma especie y cepa bajo las mismas condiciones definidas de exposición. También determina que el LOAEL es la concentración o cantidad menor de una sustancia establecida mediante experimento u observación, que sí produce alteraciones adversas bajo las mismas condiciones definidas de exposición (FAO/OMS, 5ª reunión, 2011).

Actualmente se incorporan métodos probabilísticos y deterministas para caracterizar los peligros y las exposiciones, se trata de métodos que permiten describir mejor la variabilidad entre la población y la incertidumbre en las estimaciones (Dorne et al., 2009). También se utiliza el Margen de Exposición (MOE) como un indicador relativo del nivel de preocupación para la salud de un determinado riesgo, sin cuantificar realmente el riesgo (EFSA, 2012).

Según la quinta reunión del Comité del Codex sobre Contaminantes de los Alimentos celebrada en La Haya (2011), el NOAEL representa el punto de partida tradicional de la evaluación de riesgos de las sustancias químicas.

Cuando no es posible determinar un NOAEL, se selecciona como punto de partida el nivel más bajo de efectos adversos observados (LOAEL).

Para sustancias genotóxicas y cancerígenas como es el caso de acrilamida, se asume que existe una dosis-respuesta lineal hasta dosis cero y que a cualquier nivel de exposición puede existir cierto grado de riesgo, por tanto, no puede ofrecerse un valor de referencia aceptable. El concepto de Margen de exposición (MOE) se aplica a estas sustancias con el objeto de aconsejar en la gestión de riesgos (Dorne et al., 2009).

El MOE tiene en cuenta la potencia relativa de cáncer y la estimación de la exposición, y por tanto ofrece una indicación sobre el nivel de preocupación de la sustancia. Proporciona una medida de la probabilidad de que un cierto efecto contrario a la salud se presente tras la exposición. Conforme aumenta el MOE, el riesgo de que existan efectos adversos disminuye. El MOE es la proporción entre el nivel sin efecto adverso observable y la exposición humana estimada. Se calcula dividiendo el NOAEL o BMD por la dosis o concentración de interés de la exposición estimada, real, teórica o pronosticada (FAO, OMS, 5ª reunión, 2011).

El Comité Científico de EFSA (2005) recomienda el uso de la dosis de referencia (BMD) para obtener el MOE. La dosis de referencia es un punto de referencia estandarizada derivada de los datos de estudios en animales. Representa la dosis que causa una respuesta baja pero medible, generalmente el 5 o 10% de incremento en la respuesta. Para definir la dosis de referencia (BMD) y obtener la respuesta de referencia se utilizan modelos matemáticos. Se recomienda el uso del límite inferior del intervalo de confianza (BMDL) porque refleja la incertidumbre y los errores estadísticos en

los datos sobre el cáncer de dosis-respuesta disponibles. Otros niveles de respuesta podrían ser válidos también pero se pretende poder comparar los márgenes de exposición de diferentes sustancias (FAO/OMS, 64ª reunión, 2005)

Para interpretar el MOE no hay directrices generales, su aceptabilidad es una decisión que debe tomarse en la gestión de riesgos mediante un juicio experto. Para ayudar a tomar esa decisión, la evaluación de riesgos debe proporcionar información sobre la naturaleza y magnitud de las incertidumbres inherentes y la variabilidad, tanto en los datos toxicológicos como de la exposición, integridad y calidad de la base de datos, la naturaleza e intensidad del efecto y la variabilidad intra/interespecies (FAO/OMS, 5ª reunión, 2011).

Históricamente, para cancerígenos genotóxicos como es el caso de acrilamida valores de MOE superiores a 10.000 se consideran de bajo riesgo (EFSA, 2012).

En el caso de contaminantes químicos puede considerarse adecuado fijar un Nivel Máximo cuando el riesgo es elevado y se da en alimentos que tienen una contribución importante a la exposición total. El Nivel Máximo del Codex de un contaminante en un producto alimenticio o pienso es la concentración máxima de ese contaminante que el Codex recomienda como legalmente permitida en ese producto. Estos Niveles Máximos deben ser compatibles con niveles de ingesta tolerables y estar basados en el nivel más bajo de contaminación que se pueda lograr razonablemente sin eliminar el alimento del suministro de alimentos. El Manual de Procedimiento

del Codex indica que se fijarán Niveles Máximos para aquellos contaminantes para los que (FAO/OMS, 5ª reunión, 2011):

- (a) JECFA haya finalizado una evaluación de la inocuidad o haya realizado una evaluación cuantitativa de riesgos, y
- (b) el nivel del contaminante en el alimento pueda determinarse mediante planes de muestreo y métodos de análisis apropiados.

El Manual indica que puede ser conveniente fijar un Nivel Máximo para alimentos procesados cuando el contaminante se produzca debido al procesado (eje. acrilamida). Por el momento no se ha establecido Nivel Máximo en el caso de acrilamida, no obstante, en septiembre de 2014 EFSA ha realizado una consulta pública de Opinión Científica sobre acrilamida en alimentos. Los miembros del Panel de Contaminantes debatirán las aportaciones recibidas y emitirán una opinión antes del fin de junio de 2015 que servirá de base para que los gestores del riesgo nacionales y de la Unión Europea consideren las posibles medidas a aplicar para reducir la exposición de los consumidores a acrilamida a través de los alimentos.

1.10.3 Proceso de Gestión del riesgo

Es el proceso que consiste en sopesar las alternativas políticas, estrategias y actividades encaminadas a controlar el riesgo de un peligro evaluado en un alimento. Incluye la toma de decisiones para la prevención, reducción de efectos negativos, aceptación de algunas consecuencias, evaluación y elección de las opciones de control, puesta en marcha de las opciones elegidas, monitorización de las medidas y revisión de su eficacia (FAO, OMS, 2007).

Para tomar decisiones en esta fase se utiliza la información recopilada en la evaluación del riesgo, junto con otras consideraciones (consecuencias económicas, viabilidad técnica, costes sociales, etc.). En la Comunidad Europea, esta función la llevan a cabo las instituciones comunitarias y el Parlamento Europeo. Ambos desarrollan las políticas en función de los dictámenes científicos solicitados a EFSA.

La gestión de riesgos es un proceso continuo que debe tener en cuenta los nuevos datos que aparezcan en la evaluación y revisión de las opciones acordadas. La metodología para la gestión del riesgo es la siguiente:

- (a) Actividades preliminares de gestión de riesgos
- (b) Evaluación de las opciones de gestión
- (c) Implementación de la opción de gestión
- (d) Supervisión y examen

La estrategia para la gestión del riesgo puede ser normativa o no dependiendo de múltiples factores como gravedad del riesgo para la salud, probabilidad de ocurrencia, número de personas potencialmente afectadas, nivel de protección necesario o deseado, y eficacia prevista de la estrategia de gestión del riesgo propuesta. Dependiendo de la opción elegida, tanto gobiernos como sector de alimentación y consumidores tendrán diferentes responsabilidades (FAO/OMS 2011).

Los códigos de prácticas pueden complementar las medidas normativas así como el desarrollo de documentos y directrices específicos como buenas prácticas agrícolas (BPA), buenas prácticas de fabricación (BPF), buenas prácticas de higiene (BPH) y planes de análisis de peligros y puntos críticos de control (FAO/OMS 2011).

1.10.4 Proceso de Comunicación del riesgo

El proceso de comunicación del riesgo es el intercambio de información y opiniones sobre los peligros y los riesgos así como la percepción del riesgo. Garantizar una buena comunicación con todos los grupos de interés y partes afectadas es una estrategia importante de la gestión de riesgos e incluye la colaboración con la industria para reducir la exposición humana al contaminante en cuestión.

El intercambio se establece entre los responsables de evaluar el riesgo, los responsables de la gestión, los consumidores, la industria, la comunidad científica y otras partes interesadas. Consiste en establecer los métodos a través de los cuales el consumidor será informado de la naturaleza del riesgo, del contexto en el que se presenta y cuáles son las medidas que se van a adoptar para reducirlo o eliminarlo.

En el ámbito de la Comunidad Europea, la Comisión es la responsable de comunicar las medidas de gestión del riesgo.

1.11 Estrategias para la mitigación de acrilamida

Una vez conocida la presencia de acrilamida en los alimentos, surge la necesidad de plantear estrategias para conseguir la disminución de la concentración o incluso evitar su formación.

Algunas propuestas emplean extractos vegetales, proteínas o aminoácidos que compitan con asparragina. Otras se encaminan a la variación de las condiciones de fritura como la reducción del pH o al uso de probióticos como las bacterias lácticas.

Tabla 26. Estrategias para la mitigación de acrilamida durante el cocinado

Producto	Técnica	Fuente
Productos cárnicos empanados	Extracto de té verde + microondas	Demirok y Kolsarıcı 2014
Galletas	Cocción en horno de vacío	Mogol y Gökmen 2014
Patatas	Inmersión en NaCl + microondas	Yuan et al., 2014
Patatas	Inmersión en ácido cítrico + fritura	Yuan et al., 2014
Pan	L-asparaginasa	Kumar et al. 2014

Como propuesta curiosa se presenta el estudio de Demirok y Kolsarıcı (2014) en el que estudian la posibilidad de disminuir la formación de acrilamida en productos cárnicos empanados y fritos ya que es conocido el aumento del consumo de productos de pollo fritos (muslos y alas) en restaurantes de comida rápida. Las autoras utilizan extracto de té verde (máx. 3%) solo o combinado con una precocción con microondas para poder disminuir el tiempo de fritura y obtienen una reducción de la concentración de acrilamida manteniendo las propiedades sensoriales de los productos, en concreto, se produce una reducción del 44% de acrilamida cuando se utilizan las dos técnicas combinadas o sólo el extracto de té verde en los muslos (es decir, la precocción no aporta disminución), y del 34% en las alas de pollo cuando se utiliza sólo el extracto de té verde y del 61% cuando se utilizan ambas técnicas combinadas.

En relación con nuevas técnicas de cocción, Mogol y Gökmen (2014) han evaluado en primer lugar un proceso de cocción en vacío para galletas

encontrando concentraciones de acrilamida significativamente inferiores que en las galletas cocinadas en horno convencional y ausencia de formación de hidroximetilfurfural en este proceso. Sin embargo, no se desarrolla pardeamiento superficial.

En segundo lugar, utilizaron combinaciones de ambos procesos, una primera cocción al vacío para acelerar el secado y obtener la humedad deseada y un post-horneado convencional parcial. El proceso combinado evita la formación tanto de acrilamida como de HMF, al menos por encima del límite de detección, y los autores creen que también otros contaminantes del procesamiento térmico.

La falta de pardeamiento de las galletas aparece como una desventaja del proceso combinado. Sin embargo, estas galletas de color claro pueden ser utilizadas para productos recubiertos de chocolate como una alternativa para la producción de galletas para bebés (Mogol et al., 2014).

Respecto a las patatas, Yuan et al. (2014) plantean una estrategia de remojo previo en varias soluciones (ácido cítrico, cloruro cálcico y cloruro sódico) antes de someter el producto a dos tratamientos térmicos, microondas y fritura. Los resultados muestran que la inmersión reduce eficazmente la cantidad de acrilamida en las rodajas de patata. El tiempo de inmersión siempre es de 20 minutos. Obtienen los mejores resultados en la inmersión de NaCl y cocción en microondas (reducción del 96%) y para la inmersión en ácido cítrico y proceso de fritura (reducción del 77%).

La adición de L-asparraginasa también ha sido una estrategia utilizada, consiguiendo reducciones del 97% de acrilamida en la corteza de pan y del 73% en la miga con 300 U de la enzima aplicada en la masa de harina de

trigo (Kumar et al., 2014). Pedreschi et al. (2008) también obtuvieron una disminución del contenido en acrilamida cuando pretrataron las tiras de patata con una solución de asparraginas, sin embargo sus resultados no fueron tan espectaculares como los de Kumar et al.(2014). No obstante, el documento del Codex Alimentarius (Code of practice for the reduction of acrylamide in food, 2009) advierte sobre la necesidad de una evaluación oficial de inocuidad de los nuevos aditivos o coadyuvantes como la asparraginas.

Otras sustancias en cambio consiguen una reducción de la formación de acrilamida como es el caso de cisteína (Claus et al., 2008), la adición de romero en aceite de girasol para el proceso de fritura de patatas (Urbančič et al., 2014) o el tratamiento previo de las patatas con antioxidantes naturales como el extracto de té verde (Morales et al., 2014).

Otros estudios apuntan hacia la fermentación con levaduras como propuesta prometedora para la mitigación de acrilamida.

Así, Akillioglu y Gökmen (2014) utilizan *Saccharomyces cerevisiae* en café instantáneo y tras una fermentación a 30°C durante 48h consiguieron una reducción de acrilamida de aproximadamente el 70%. También por la fermentación apuestan Bartkiene et al. (2014). Los autores estudian la influencia de la adición de un tubérculo cultivado en Norteamérica, *Helianthu tuberosus* L. (patata), fermentado con lactobacilos en la elaboración de galletas. Según sus conclusiones, el fermentado tuvo efecto en la reducción del nivel de asparragina y por tanto, en el contenido final de acrilamida. El fermentado podría utilizarse como aditivo en la elaboración de galletas.

Serrano-Niño et al. (2014) enfocan su estudio hacia la evaluación de la capacidad para eliminar acrilamida mediante *Lactobacillus* (in vitro). En sus conclusiones señalan que todas las bacterias probadas mostraron ser capaces de unirse a la acrilamida de manera rápida y eficiente en una solución salina tamponada con fosfato, por tanto, podrían constituir un método eficaz para disminuir la biodisponibilidad de acrilamida durante el tránsito gastrointestinal. Los autores encuentran que la unión se produce con mayor rendimiento a valores de pH altos (pH 8) que a valores de pH bajos (pH 3) y apuntan que esto es favorable tanto en el caso de la saliva como en el intestino grueso, lugares donde el pH es alcalino.

El Codex Alimentarius publicó en 2009 un código de prácticas para reducir la cantidad de acrilamida en alimentos. Este código aporta sugerencias distintas para cada fase del proceso, desde la selección de materias primas hasta el uso de coadyuvantes durante el tratamiento térmico.

Por otro lado, desde el inicio de las investigaciones europeas, los países han compartido la información sobre acrilamida y la Confederación de la Industria Alimentaria y de Bebidas (CIAA, Food Drink Europe actualmente) ha desarrollado y actualizado desde 2005 la “Caja de Herramientas para la Acrilamida”, un documento no oficial pero de gran valor para orientar a la industria y a los consumidores sobre los métodos para reducir la formación de acrilamida en los alimentos (Food Drink Europe, 2013).

El documento del Codex Alimentarius (Code of practice for the reduction of acrylamide in food, 2009) realiza una serie de consideraciones sobre la necesidad de reducir la concentración de acrilamida sin comprometer la inocuidad química y microbiológica de los alimentos, sus cualidades

nutricionales así como las características organolépticas y la consiguiente aceptación del consumidor. Esto significa que todas las estrategias de reducción deben ser evaluadas en función de sus beneficios y de todo efecto adverso posible:

- (a) Verificar que en el proceso no se producen incrementos de otros contaminantes.
- (b) No comprometer la estabilidad microbiológica del producto final.
- (c) Evitar que se produzcan cambios negativos en las propiedades organolépticas del producto final.

Muttucumaru et al., 2014 realizan otra consideración al indicar que el margen de formación de acrilamida puede ser muy variable en distintos lotes de producción utilizando el mismo procedimiento. La industria alimentaria ha trabajado para reducir los niveles de acrilamida en sus productos y de hecho, el progreso de algunos sectores como el de las patatas fritas ha sido notable consiguiendo una reducción del 53% entre 2002 y 2011.

Existen algunas estrategias que los fabricantes de productos de patata pueden llevar a cabo en coordinación con los productores del tubérculo. En especial, disponer de la mejor materia prima posible para mantener el contenido de acrilamida del producto final tan bajo como sea razonablemente posible:

- (a) selección de variedades apropiadas (bajo contenido en asparragina libre y en azúcares reductores)

- (b) manejos adecuados en el cultivo
- (c) respetar tiempos, condiciones y temperaturas adecuadas de almacenamiento para evitar el aumento de la concentración de azúcares reductores.
- (d) Respetar mismos ingredientes y formulaciones. Deben ser conscientes de que la variabilidad en las materias primas y los mecanismos de calor deficientemente controlados pueden complicar los ensayos de las estrategias de reducción, ocultando cambios en los niveles de acrilamida.

En cuanto a las estrategias propiamente dichas, tanto el Codex como la Caja de Herramientas las dividen en:

- Estrategias de reducción mediante el control sobre las materias primas
- Estrategias de reducción mediante la adición de otros ingredientes
- Estrategias de reducción mediante el control del tratamiento térmico

Conviene señalar que los documentos aportan la información enfocada en cuatro secciones de alimentos: productos a base de patata, productos a base de cereales, café y prácticas dirigidas al consumidor.

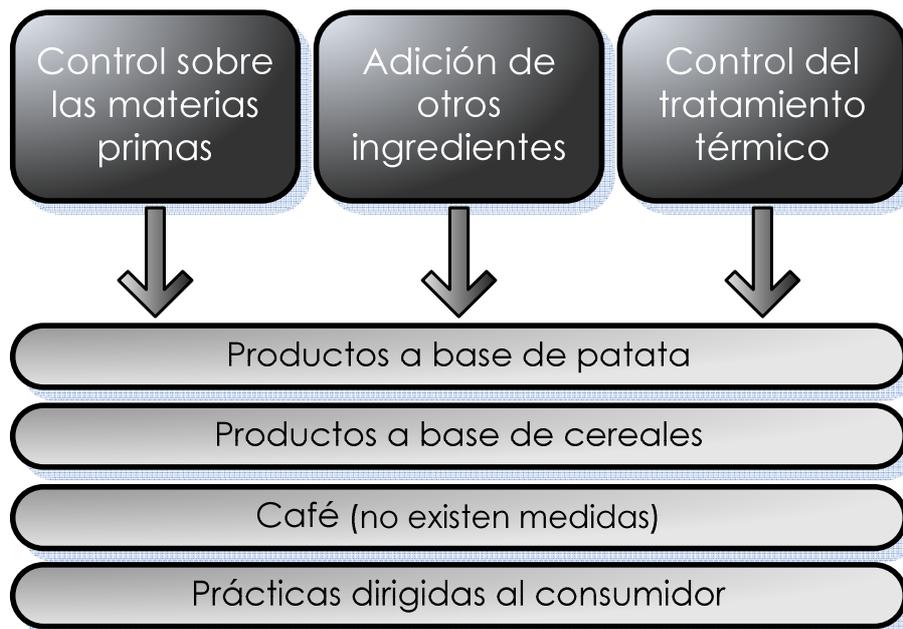


Figura 9. Estrategias del Codex Alimentarius (2009) para la mitigación de acrilamida

Hasta el momento, ninguna autoridad ha recomendado una modificación en los hábitos de consumo de la población pero es aconsejable reducir en la medida de lo posible la formación del compuesto aplicando algunas de las estrategias que se presentan a continuación.

1.11.1 Productos a base de patata

Patata: estrategias de reducción mediante el control sobre las materias primas

Sobre la selección de patatas y específicamente sobre los factores que influyen en los niveles de azúcares reductores presentes en ellas como precursores de la formación de acrilamida, el Codex Alimentarius recomienda las siguientes cuestiones:

- (a) selección de cultivos con niveles de azúcares reductores tan bajos como sea posible.
- (b) control de las condiciones de almacenamiento de la patata para evitar su endulzamiento ($>6^{\circ}\text{C}$), incluso utilización de antigerminantes para prevenir la brotación como el carbamato de isopropilo.
- (c) reacondicionamiento durante unas semanas a temperaturas más elevadas (p.ej. $12\text{-}15^{\circ}\text{C}$) de patatas que han estado almacenadas, escaldado antes del procedimiento térmico o fritura al vacío.
- (d) eliminación de los tubérculos sin madurar ya que tienen niveles más altos de azúcares reductores.

Patata: estrategias de reducción mediante la adición de otros ingredientes

- (a) sustituir parte de la masa de patata para elaboración de snacks con otros ingredientes, por eje. harina de arroz.
- (b) adición de asparraginas a la masa de patata licuada o en papilla.

- (c) uso de reactivos antes de la fritura, como sales de calcio y pirofosfato de sodio.
- (d) evitar el uso de azúcares reductores como agente de coloración marrón, soporte de especias o recubrimiento.

Patata: estrategias de reducción mediante el control del tratamiento térmico

- (a) aplicar un pelado adecuado: los azúcares reductores se encuentran en mayor concentración en la piel de algunas variedades de patata.
- (b) eliminar los trozos más finos de patata antes o después de freír u hornear porque las rodajas más gruesas (14x14 mm) presentan niveles inferiores de acrilamida debido a la relación superficie/volumen.
- (c) lavar las patatas cortadas en agua templada o caliente para eliminar el exceso de azúcares.
- (d) blanquear, escaldar o precocer para extraer la asparragina o azúcar reductor de la superficie antes del cocinado. No obstante la práctica de escaldado puede afectar negativamente el sabor y la textura del producto final (menor crujibilidad) y puede extraer la vitamina c y los minerales.
- (e) reducir el pH durante las fases posteriores al blanqueado (por eje. con pirofosfato ácido de sodio o con sales de calcio, difosfato sódico).
- (f) escaldar en una solución de cloruro sódico, aunque este método puede aumentar la exposición alimentaria al sodio.

- (g) freír al vacío y enfriamiento rápido.
- (h) clasificación óptica en serie para eliminar las patatas chips de color oscuro.
- (i) calentamiento con infrarrojos o secar al vapor previo al proceso de fritura.
- (j) controlar la temperatura del aceite al empezar a freír (170–175°C) y buscar un color amarillo dorado en vez de marrón dorado (temperatura de cocción efectiva entre 140-160°C).
- (k) recomendar en el modo de empleo de patatas fritas precocinadas «para hornear» una temperatura no superior a 175°C, reducir el tiempo de cocinado si se preparan pequeñas cantidades y freír hasta obtener un color amarillo dorado.
- (l) Si el producto prefabricado se almacena en refrigeración puede producir endulzamiento debido a la actividad amilasa residual (aumento del azúcar reductor del almidón), conviene adaptar el escaldado previo (tiempo/temperatura) para inactivar por completo la actividad de la amilasa.

1.11.2 Productos a base de cereales

La concentración de acrilamida en la corteza es entre 4-5 veces mayor que en la fracción de la miga.

Cereales: estrategias de reducción mediante el control materias primas

- (a) selección de cultivos con niveles de asparragina tan bajos como sea posible.
- (b) no utilizar suelos deficientes en sulfuro ni con elevado contenido de nitrógeno (incremento en los niveles de asparragina en cereales) y deberá evitarse la aplicación excesiva de fertilizantes a base de nitrógeno.

Cereales: estrategias de reducción mediante la adición de otros ingredientes

Algunos autores han estudiado con éxito la reducción de la formación de acrilamida en productos de panadería (pan dulce) utilizando un tratamiento enzimático con L-Asparraginasa (Mei et al., 2010). No observaron cambios en las propiedades reológicas de la harina de trigo ni en las características organolépticas del pan tratado pero en cambio, con el aumento del nivel de L -asparraginasa sí observaron una reducción en la formación de acrilamida, concretamente, al utilizar 300 U, obtuvieron un 97% de reducción en la corteza y un 73% de reducción en la miga de pan.

El documento del Codex Alimentarius (Code of practice for the reduction of acrylamide in food, 2009) recomienda las siguientes cuestiones:

- (a) adición de asparraginasa en los productos duros a base de masa de trigo como galletas y las galletas tipo cracker.

- (b) prestar atención al tipo de harinas utilizadas en la formulación de los productos finales en función del contenido de asparragina. Las harinas integrales contienen más asparragina que las refinadas aunque también presentan ventajas nutritivas. La harina de arroz es la de menor contenido en asparragina.
- (c) reducir el uso de agentes gasificantes que contienen amonio (eje. bicarbonato amónico) o sustituirlos por otros, aunque si contienen sodio puede aumentar la exposición alimentaria al sodio y modificar las propiedades organolépticas. La sustitución de los gasificantes utilizados comercialmente incluye:
- Bicarbonato sódico + acidulantes
 - Difosfato disódico, bicarbonato sódico y ácidos orgánicos
 - Bicarbonato potásico + bitartrato potásico
 - Bicarbonato sódico + pirofosfato ácido sódico (SAPP)
- (d) eliminar las fuentes de fructosa y sustituir por glucosa (jarabes de azúcar, puré de fruta, miel).
- (e) utilizar con prudencia la incorporación de azúcares reductores durante la etapa de horneado de cereales para el desayuno.
- (f) investigar el efecto de distintas especias en las recetas propias. Algunos ingredientes como jengibre, miel y cardamomo aumentan el nivel de acrilamida, otros como la nuez moscada lo disminuyen.

(g) averiguar si la reutilización de restos para el siguiente ciclo incrementa el nivel de acrilamida.

Cereales: estrategias de reducción mediante el control del tratamiento

(a) fermentar con levadura las masas de trigo durante dos horas para consumir casi la totalidad de asparragina.

(b) reducir la temperatura en las últimas etapas cuando la humedad del producto es menor. Esta reducción se puede compensar mediante el aumento de temperatura en las primeras fases del horneado, ya que el resultado de acrilamida depende del contenido de humedad.

(c) durante el horneado, ajustar el tiempo y la temperatura para evitar que la corteza se oscurezca demasiado sin comprometer la seguridad microbiológica del producto.

1.11.3 Productos a base de café

Actualmente no se dispone de medidas comerciales para reducir la acrilamida en el café. Algunos estudios han demostrado que en el café en polvo envasado herméticamente y almacenado durante períodos prolongados disminuyen las concentraciones de acrilamida.

Este conocimiento podría utilizarse como estrategia de reducción, no obstante, es probable que cualquier cambio en el método de torrefacción o un almacenamiento deliberadamente prolongado para reducir la concentración de acrilamida repercutan mucho en las propiedades organolépticas y en la aceptación del producto.

Summa et al. (2007) publican un estudio en el que afirman que un tueste más intenso de los granos de café, es decir, mayor carga térmica, disminuye la concentración de acrilamida en el producto, aunque con un impacto importante en las propiedades organolépticas y por tanto en la aceptabilidad del producto.

1.11.4 Estrategias dirigidas al consumidor

El modo de empleo del etiquetado debe informar sobre las instrucciones apropiadas para cocinar y manipular los productos para mitigar la formación de acrilamida en el producto.

El consumidor también debe conocer la recomendación de evitar el almacenamiento de las patatas en condiciones de frío o de refrigeración para cocinarlas a elevadas temperaturas.

En Europa, el Consejo Europeo sobre Información Alimentaria (EUFIC, 2014), hace unas recomendaciones sobre la elaboración de alimentos para evitar la formación de acrilamida. Algunas de estas observaciones son las siguientes:

- No tostar demasiado los alimentos o quemarlos al freírlos.
- Hervir las patatas o elaborarlas enteras con la piel al microondas.
- Tomar pan tostado con un color marrón claro en lugar de marrón oscuro. No consumir las zonas más oscuras.
- Cocinar patata ya cortada, como patatas fritas congeladas o rodajas de patatas, de un color amarillo dorado en lugar de color marrón.

En la mayoría de trabajos consultados, se demuestra la relación entre la mayor presencia de azúcares y asparragina con mayor cantidad de acrilamida, y se propone como vía alternativa de control el usar materias primas con niveles bajos de azúcar (Anese et al., 2009).

Otras investigaciones apuntan al uso de inhibidores de la formación, como el sulfato de vanadio (Kalita et al., 2013). Los resultados de este trabajo indican que la unión de sulfato de vanadio a la asparragina y la disminución en el pH de las muestras de patata produce una reducción significativa de la formación de acrilamida en papas y patatas fritas.

También se ha investigado el efecto antioxidante de las hojas de bambú y extracto de té verde en el proceso de formación de acrilamida (Li et al., 2012). Los resultados del estudio indican que la adición de estos antioxidantes podría reducir significativamente la tasa de formación de acrilamida.

En una nota de prensa publicada el 18 de mayo de 2011 por el CSIC se comunica la patente de un producto que en algunos alimentos reduce en un 80% la formación de acrilamida y en un 98% la de hidroximetilfurfural. Se trata de una cobertura invisible en forma de spray que se aplica sobre la superficie de los alimentos antes de su cocinado, zona en la que se forman la mayor parte de estos compuestos. La solución desarrollada no altera las propiedades de sabor y olor del alimento en el que se aplica, y está formada por una mezcla de agua y productos naturales como fibra, antioxidantes, ácido láctico y extracto acuoso de té de canela entre otros.

Su forma de aplicación en spray resulta ventajosa frente a otras formulaciones ya que se requieren cantidades mínimas en la aplicación y puede comercializarse en envases para uso doméstico.

Por último, existen estudios que plantean el uso de bacterias ácido lácticas para el pre-tratamiento de las patatas fritas. El objetivo es utilizar su rápida capacidad de metabolización de azúcares, su capacidad para disminuir el pH y para reducir las reacciones de Maillard. El estudio demuestra una reducción de la formación de acrilamida de hasta el 90% y la disminución de las reacciones de pardeamiento sin afectar la calidad de final del producto (Blom et al., 2009 ; Bartkiene et al., 2013).

1.12 Métodos analíticos para la determinación de acrilamida

En este apartado se presentan los principales procedimientos analíticos para la determinación de acrilamida en alimentos. Se trata de una molécula hidrófila y reactiva que carece de grupo cromóforo por lo que su detección no resulta sencilla.

La estructura química de acrilamida presenta caracteres polares y no polares, su parte polar se debe a la presencia del grupo amida y su parte no polar a la presencia de la cadena de propeno. Esta característica permite que la molécula se disuelva en un medio acuoso polar como la sangre o penetre en la membrana plasmática no polar (Albishri et al., 2014).

Así, la mayoría de métodos analíticos para la determinación de acrilamida en agua y líquidos biológicos se basan en técnicas cromatográficas, en las que se produce la separación de los componentes de una mezcla en función de su polaridad. La cromatografía líquida (CL) o la cromatografía

de gases (CG) son las técnicas más utilizadas, sin embargo, las matrices alimentarias son complejas y estos métodos no resultan selectivos para la determinación de acrilamida en alimentos, principalmente cuando se encuentran procesados (Masson et al., 2007). Aunque los métodos cromatográficos presentan un gran rendimiento analítico, necesitan una compleja preparación de muestras, una instrumentación muy especializada, y se requiere tiempo para el ensayo.

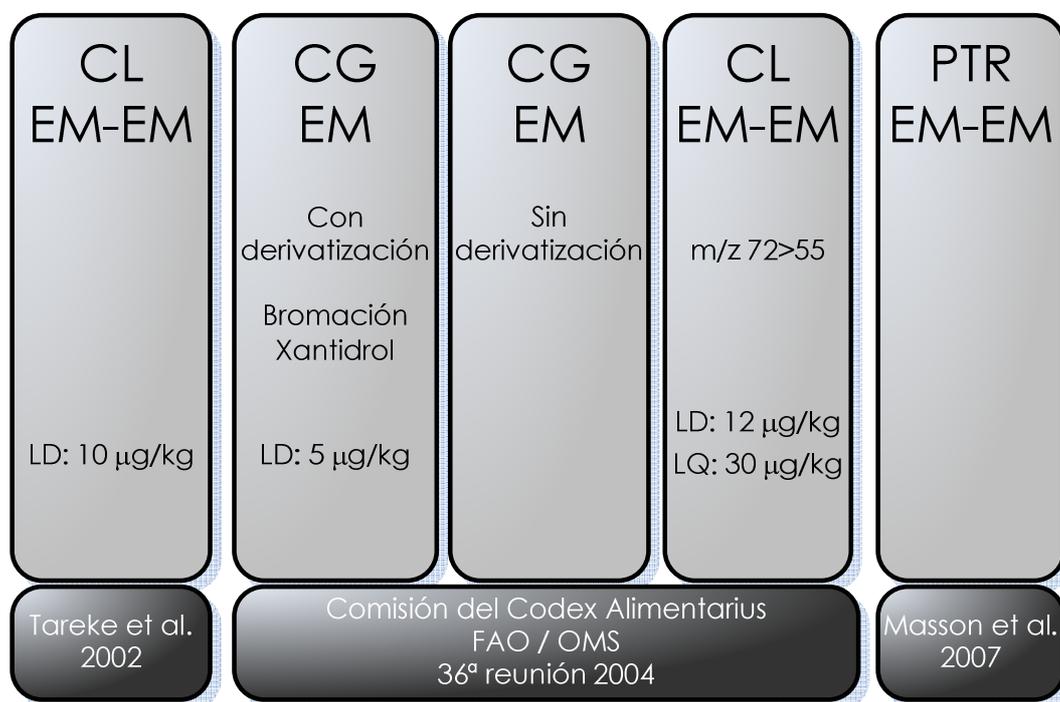


Figura 10. Principales métodos de análisis de acrilamida

En mayo de 2002, se publicó el primer método para el análisis en alimentos procesados, concretamente para productos de patata y cereales. El propósito era verificar la presencia de acrilamida en los alimentos mediante una metodología que confirmara que acrilamida no se formaba como un artefacto durante el procedimiento analítico. El método consistía en el uso de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (CL-EM-

EM) aplicado mediante electropulverización y dilución isotópica con deuterio marcado (Rosén et al., 2002). Homogeneizaron las muestras (puré de patata, patatas fritas y pan crujiente) y siguieron dos procedimientos, su análisis en fresco y su almacenamiento a -20°C hasta el análisis. Las muestras fueron extraídas del siguiente modo: se les añadió agua y se extrajeron mediante un homogeneizador para posteriormente centrifugar los extractos (se realizó una centrifugación adicional en el caso de las muestras congeladas). Las columnas para la extracción en fase sólida (EFS o SPE) se pretrataron con acetonitrilo y agua antes de filtrar el sobrenadante a través de la columna. La primera porción (1 ml) fue desechada y se recogió la porción restante para hacerla pasar a través de un filtro de jeringa ($0,22\ \mu\text{m}$). El filtrado fue recogido y centrifugado.

En el método aplicado por Rosén y Hellenäs (2002) se concluye que las transiciones de identificación de acrilamida son $m/z\ 72>55$, $72>54$ y $72>44$ pero también $m/z\ 72>72$ podría ayudar en la identificación.

A partir de esta publicación, se han descrito diversos métodos basados principalmente en el uso de espectrometría de masas (EM), precedido de una cromatografía líquida como técnica de separación o mediante cromatografía de gases donde el analito se derivatiza o se analiza directamente. La derivatización puede realizarse mediante bromación (Tareke et al., 2002) o mediante xantidrol (Yamazaki et al., 2012). Otro sistema de derivatización lo presentan Hyun-Hee Lim y Ho-Sang Shin (2015) utilizando D-cisteína en el paso previo a la espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (CL-EM-EM). La derivatización de acrilamida se lleva a cabo en el extracto de agua y se inyecta

directamente sin requerir ningún otro procedimiento de extracción o purificación (Lim et al., 2014a).

Tareke et al., (2002) analizaron los niveles de acrilamida en diversos productos alimenticios mediante dos técnicas: CG-EM tras su bromación y mediante un método sin derivatización por CL-EM/EM. Para el método de CG-EM el nivel de detección alcanzado fue de 5 µg/kg y para el método CL-EM/EM de 10 µg/kg. Según estos autores, el método CL-EM/EM es más simple y preferible para la mayoría de los análisis de rutina.

La ventaja de los métodos basados en CL-EM/EM es que la acrilamida se puede analizar sin la derivatización previa (eje. bromación), hecho que simplifica considerablemente el análisis de acrilamida en matrices complejas (Masson et al., 2007).

Los métodos combinados más habituales son: CG-EM (derivado), CG-EM (no derivado), CL-EM y HPLC-EM/EM (Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004).

No obstante, la cromatografía líquida presenta la ventaja de su compatibilidad con un disolvente acuoso ya que el disolvente de extracción adecuado para acrilamida en alimentos es el agua. La combinación CL-EM tiene un límite de cuantificación de 0,5 µg/kg para líquidos y de 2 µg/kg para otros alimentos (Arvanitoyannis et al., 2014).

Un método conveniente por sus rápidas mediciones en línea de compuestos volátiles es la Reacción de Transferencia de Protones – Espectrometría de Masas (PTR-MS/MS) (Masson et al., 2007).

Otros autores proponen un método de electroforesis capilar no acuosa (NACE) cuyo límite de detección es de 0.041 mg/l, usando la detección UV a 200 nm. Las ventajas del método NACE son su rapidez, simplicidad, bajo coste y aplicabilidad en una amplia gama de alimentos (Arvanitoyannis et al., 2014).

El empleo de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con CL-MS/MS ha resultado ser un método fiable con un límite de detección suficientemente sensible tanto para alimentos (38 µg/kg) como para bebidas (5 µg/l). Para aumentar el rendimiento en cuanto a la sensibilidad se realiza una preconcentración previa al HPLC (Arvanitoyannis et al., 2014).

La extracción incompleta de acrilamida es generalmente la causa más probable de errores en su determinación. Esto puede ocurrir cuando el alimento no se divide adecuadamente, cuando se usan solventes orgánicos en la extracción o cuando se emplea un tiempo corto y una baja temperatura en esta etapa. Otras fuentes de posible error se han atribuido a la destrucción de acrilamida durante la extracción. La acrilamida se puede extraer eficientemente de varias matrices alimenticias usando agua pura. El uso de una mezcla de etanol-agua como solvente de extracción, o la eliminación de grasa con un solvente orgánico, tiene un efecto negativo o no significativo sobre la extracción de acrilamida. Por otra parte, la desintegración de la muestra en partículas pequeñas antes de la extracción hace innecesaria la homogenización y mezcla vigorosa con un homogenizador (Pettersson et al., 2006). En cambio, hay autores que mantienen que los productos alimenticios con alto contenido en grasa (papas, patatas fritas o asadas, frutos secos, etc.) requieren una etapa de

desengrasado mediante el uso de n-hexano (20 ml, dos veces) a temperatura ambiente antes de añadir el agua pura (Chen et al., 2012).

Marchettini et al. (2013) en su publicación sobre la determinación de acrilamida en el cultivo de patatas biológicas, analizan la cantidad de acrilamida formada durante la fritura de las patatas en diferentes tipos de aceite. Para ello, suspenden una pequeña muestra de patata frita en agua y la someten a homogeneización, agitación y centrifugación. Realizan el pretratamiento de EFS con metanol y agua antes de hacer pasar la fase acuosa clarificada de la muestra por el cartucho. Realizan la elución de acrilamida de la columna con agua y someten el eluyente a una filtración de membrana de 0.40 μm . El extracto se analiza directamente mediante CL-ESI+EM/EM utilizando helio como gas de colisión. La separación del analito se realiza mediante CL utilizando como fase móvil agua, ácido acético y metanol. La acrilamida se identifica y cuantifica mediante la monitorización de reacción múltiple (MRM) usando la transición m/z 72>55, de esta forma se cumple con la premisa de validación de métodos y requisitos de control de calidad analítica que consiste en la necesidad de conseguir al menos dos transiciones para asegurar que la sustancia está en una muestra (Method validation and quality control Procedures for pesticide residues analysis in Food and feed (SANCO/12495/2011), 2011). El límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ) de acrilamida fue 12 y 30 ng/g, respectivamente.

Bortolomeazzi et al., (2012), han estudiado un método de extracción para la determinación de acrilamida en café tostado. Una de las primeras apreciaciones que realizan los autores es no considerar las diferencias en el grado de molienda de las muestras puesto que en estudios anteriores no se

hallaron diferencias en los niveles de acrilamida antes y después de este proceso. El método utiliza como patrón interno acrilamida marcada con deuterio. La muestra se somete a agitación y después se extrae en un baño de ultrasonidos. El sobrenadante turbio es filtrado en una membrana de 0.45 micras mediante jeringa de vidrio. La muestra filtrada (1 ml) se carga en la columna de EFS previamente acondicionada con metanol y agua. A continuación se eluye la acrilamida con agua y se recoge en un vial para la inyección automática en la CL-ESI+EM/EM. En este caso se utilizan las transiciones m/z 72>55 y m/z 75>58 para el análisis cuantitativo.

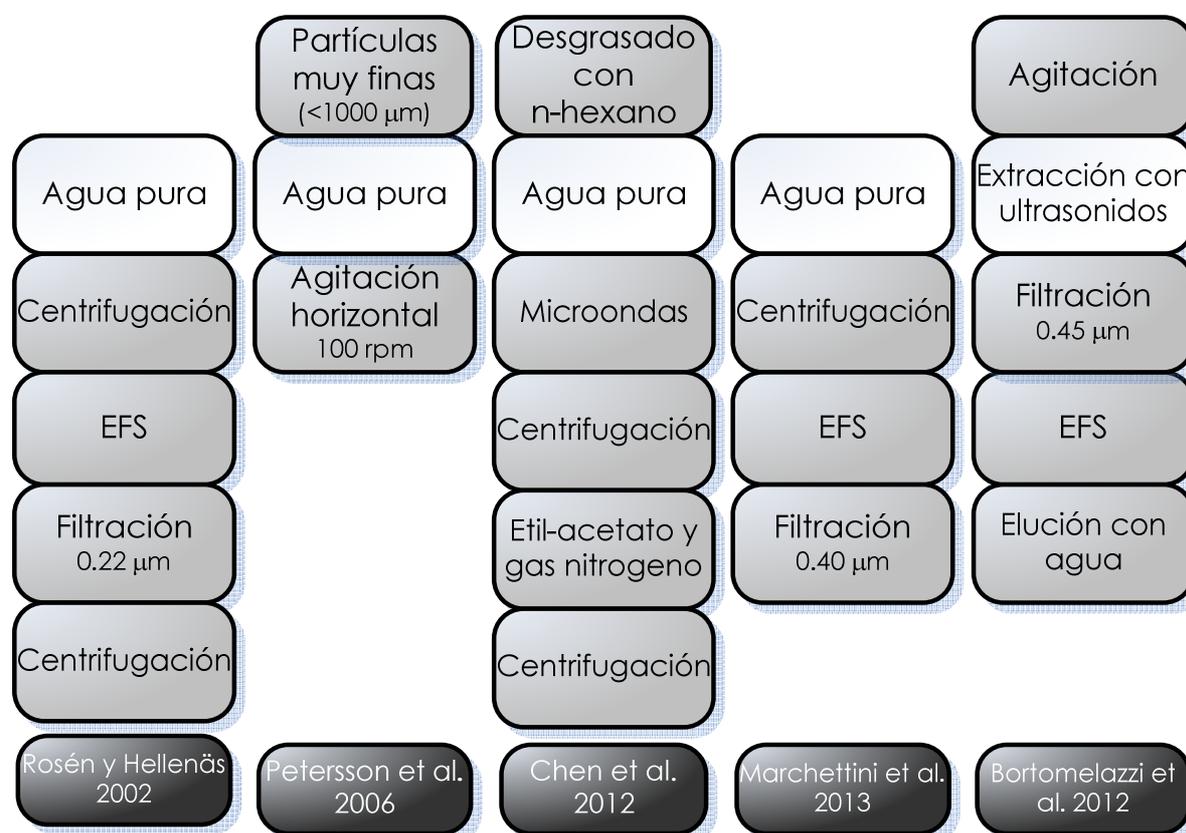


Figura 11. Métodos de extracción de acrilamida

Uno de los inconvenientes hallados en el análisis de acrilamida en café tostado son las interferencias de algunos productos de la matriz, porque eluyen en un tiempo similar a la acrilamida y los picos de transición son similares. Un ejemplo de esta interacción es el alcaloide trigonelina, que contiene una estructura molecular caracterizada por la presencia de un nitrógeno cuaternario cargado positivamente y un grupo carboxílico (Bortolomeazzi et al., 2012).

El método optimizado propuesto por Petersson et al., (2006) consiste en el uso de partículas muy finas (tamaño de partícula <1000 μm), agua como solvente de extracción y agitación de la muestra (100 rpm) a 25°C durante 45 minutos para su posterior determinación mediante CL-MS/MS. Este es un método simple, sin solventes orgánicos, que permite un alto rendimiento de procesamiento de muestras puesto que se pueden extraer en paralelo (Petersson et al., 2006).

Para las muestras ricas en aminoácidos, la purificación o extracción se realiza generalmente con una columna Extrelut™ (Mizukami et al., 2014).

Cengiz et al. (2014) presentan un método basado en CG/MS en el que se simplifican los pasos de extracción y derivatización para evitar la pérdida del analito. En su método, la muestra no requiere limpieza previa (SPE) o concentración antes del análisis. El método consiste en aplicar n-hexano para eliminar la grasa de la matriz, extraer con agua, precipitar las proteínas, bromación, extracción con acetato de etilo y la inyección en un sistema de CG/MS. La sensibilidad del método es muy buena, con límites de detección de 7.46 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y de cuantificación de 24.88 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Tabla 27. Nuevos métodos de extracción de la muestra de acrilamida

Producto	Acondicionamiento	Técnica	Fuente
Varios	n-hexano, agua, bromación, acetato de etilo	CG/MS	Cengiz et al., 2014
Pan y patatas fritas	Extracción mediante líquido iónico (ILUAE)	HPLC/UV	Hassan y Deia Abd 2014
Varios	Extracción mediante líquido iónico (ILUAE)	SPE-HPLC	Zhao et al., 2014

Debido a que la mayoría de los métodos publicados utiliza gran cantidad de disolventes tóxicos o equipos muy costosos, Hassan y Deia Abd (2014) proponen un método analítico ecológico que consiste en la extracción selectiva de acrilamida de la matriz alimentaria con un líquido iónico asistido con ultrasonido (ILUAE) y su posterior análisis mediante HPLC/UV con una fase móvil compuesta exclusivamente por agua. Los límites de detección publicados son de 25 ng/ml y de cuantificación de 80 ng/ml.

También con líquido iónico han trabajado Zhao et al., (2014). Presentan un ensayo en el que inmovilizan un líquido iónico sobre una superficie de gel de sílice activado junto a un método de extracción en fase sólida con cromatografía líquida de alto rendimiento (SPE-HPLC) y evalúan la capacidad para adsorber acrilamida. El resultado afirma que el método muestra alta capacidad y rápida cinética de adsorción. El límite de detección fue de 2,1 µg/kg.

Análisis de precursores

En cuanto al método analítico para el estudio de la concentración de precursores de la reacción, Marchettini et al., (2012) describen un procedimiento para la determinación de asparragina, glucosa, fructosa y sacarosa en diferentes variedades de patata. El método consiste en homogeneizar una pequeña muestra de patata fresca (1g) con agua destilada para su posterior centrifugación. El análisis de azúcar se realiza mediante CL con columna de intercambio iónico a una temperatura mantenida de 85°C y un detector de índice de refracción. El análisis de asparragina se realiza por gradiente de CL de intercambio iónico a una temperatura de 37°C y un detector de fluorescencia.

Métodos rápidos o portátiles

Con el objetivo de intentar evitar la compleja preparación de muestras, Ayvaz y Rodríguez-Saona (2015) evalúan el uso de espectrómetros infrarrojos portátiles como métodos rápidos para la detección de acrilamida en patatas fritas. Los resultados indican que pueden ser utilizados como alternativas simples y rápidas para el análisis ya que obtienen una buena correlación lineal entre los niveles de acrilamida y las concentraciones medidas mediante CL-EM/EM aplicando modelos de regresión de mínimos cuadrados parciales. La preparación de la muestra sólo requiere eliminar el aceite de las patatas fritas utilizando una prensa hidráulica y evitando así el uso de grandes volúmenes de disolventes.

El uso de los sistemas portátiles y de mano proporciona a los productores de alimentos una mayor flexibilidad y un gran potencial para su aplicación en la industria.

En el mismo sentido, Sun et al. (2014) han diseñado un sistema ELISA competitivo directo con buenas propiedades de sensibilidad que requiere un pretratamiento simple y que podría constituir un prometedor método de cribado en el análisis de muestras de alimentos. Se trata de utilizar una membrana hidrófila como anticuerpo. Para conseguirla hicieron reaccionar el grupo carboxilo del ácido metacrílico con el grupo amino de acrilamida generando cavidades impresas en los pocillos y sitios de unión específicos con una orientación determinada. El método ha sido probado con éxito sobre muestras de patatas fritas y galletas.

Singh et al. (2014) plantean un ensayo inmunológico con alta afinidad y especificidad hacia un derivatizado de acrilamida, no obstante plantean cierta sobreestimación en la concentración de acrilamida en algunas de las muestras. Se trata de un ensayo ELISA competitivo indirecto ligado a enzimas en el que los anticuerpos policlonales se plantean contra un hapteno derivado de acrilamida y ácido 3-mercaptopbenzoico (3-MBA). El ensayo es muy sensible con un límite de detección de 5,0 ng/g en matrices modelo y un 0,08 ng/ml en agua.

Para el estudio en ratas de la farmacocinética de acrilamida y glicidamida (metabolito de acrilamida) se ha diseñado un método sensible y específico que consiste en la administración de acrilamida disuelta en agua mediante dos vías, oral e intravenosa. La muestra (plasma, tejidos y orina) se trata con acetónitrilo para la precipitación de proteínas y se somete a varias

centrifugaciones se realiza el análisis del sobrenadante mediante el tándem LC-MS/MS. El ensayo presenta un límite de cuantificación de 5, 10 y 25 ng/ml de acrilamida y de 10, 20 y 100 ng/ml de glicidamida para plasma, tejidos y orina, respectivamente (Kim et al., 2015).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis doctoral es evaluar el riesgo de exposición alimentaria a acrilamida de la población española y valenciana.

Para alcanzar el objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Identificar los productos alimenticios que contribuyen a una mayor ingesta de acrilamida a través de la dieta.
- Determinar la ingesta de acrilamida de la población española y valenciana e identificar los grupos más expuestos.
- Estimar el margen de exposición en la población española y valenciana y estudiar los resultados en el contexto europeo e internacional.
- Evaluar el riesgo de exposición alimentaria a acrilamida en relación a la salud pública y establecer recomendaciones para su mitigación.
- Proponer otros aspectos de investigación sobre acrilamida.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Métodos de localización y selección de publicaciones

Para el conocimiento de acrilamida, el método de trabajo consistirá en una revisión bibliográfica de artículos con contenido de interés sobre la presencia de acrilamida en alimentos y la exposición humana al compuesto a través de la dieta.

Para la evaluación del riesgo en la población, se van a recopilar datos publicados en la literatura científica sobre el contenido de acrilamida en diferentes productos alimenticios.

Se escogerán artículos de consulta de los últimos cinco años, no obstante, la consulta bibliográfica se realizará también sobre artículos publicados con anterioridad por su relevancia en cuanto a la aportación para el conocimiento de acrilamida.

La selección de artículos estará basada en su contenido, eligiendo aquéllos que presenten información original y especialmente relevante para el cumplimiento de los objetivos planteados. El medio de comunicación también debe ser un factor importante en la selección de artículos, optando principalmente los publicados en revistas científicas de alto impacto, así como documentos publicados por organismos institucionales significativos en el ámbito de la seguridad alimentaria.

En cuanto a los criterios para la exclusión de los artículos se detallan a continuación:

- Exclusión de los estudios epidemiológicos que incluyen fumadores entre los individuos sin considerar el tabaco como un posible factor de confusión. El tabaco constituye un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer y el humo contiene acrilamida.
- Exclusión de los estudios que, a pesar de haber sido publicados con posterioridad, no aportan novedades a los conocimientos publicados con anterioridad.

La estrategia de búsqueda estará basada en la consulta de las principales bases de datos de interés científico por la posibilidad de utilizar descriptores y filtros (temporales, autores, etc.). Las bases de datos consultadas han sido: *Scopus, Knowledge of Science, Pubmed, Google Académico, Joint Research Centre of European Comisión.*

Se consultarán otras fuentes bibliográficas para la obtención de informes y estudios de administraciones públicas expertas en el área de seguridad alimentaria: *EFSA, AECOSAN, FDA, FAO/OMS, Legislación Europea, European Food Information Council (EUFIC), Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM), Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos (RASFF), National Library of Medicine of United States (NLM) National Institutes of Health os USA (NIH), Fundación Vasca para la Seguridad Alimentaria (ELIKA), Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS).*

A continuación se presentan los criterios de búsqueda:

- **Descriptores:** acrilamida, alimentos, análisis, biodisponibilidad, biomarcador, cáncer, carcinogenicidad, determinación, disminución, evaluación de riesgos, exposición, formación, genotoxicidad, infertilidad, inmutoxicidad, Maillard, metabolismo, neuropatía periférica,

neurotoxicidad, prenatal, reducción, reproducción, teratogenia, toxicidad, toxicocinética

- **Período principal de publicaciones:** últimos 5 últimos años
- **Período de consulta:** desde diciembre de 2013 hasta febrero de 2015

Todos los estudios y documentos consultados se encuentran relacionados en el cuerpo del texto y en el apartado de referencias bibliográficas.

3.2 Procedimientos empleados para la evaluación del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida

Para la estimación de la exposición a acrilamida (ingesta diaria) se utilizará una aproximación determinista en el que se asumen dos premisas:

- toda la población consume la misma cantidad de alimentos independientemente de su edad y género.
- los alimentos contienen la misma cantidad de acrilamida (asignación del valor promedio).

Para la obtención de datos de consumo de alimentos se utilizarán dos fuentes distintas:

- datos de consumo de alimentos per cápita publicados por el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente en 2013 (datos totales para la población nacional y datos filtrados para el consumo particular de la población valenciana).

- datos de consumo de alimentos publicados por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en la Encuesta Nacional de Ingesta Española 2011 (válidos exclusivamente para la población nacional)

En cuanto al contenido de acrilamida, se utilizará un método de aproximación mediante el cálculo del contenido promedio en cada uno de los grupos de alimentos según datos publicados en todos los estudios consultados durante la redacción del presente trabajo.

En cuanto al dato de peso medio de la población española se utilizará el publicado por el Instituto Nacional de Estadística en 2001 distribuido por edades según las distintas poblaciones objeto de estudio.

Para la caracterización del riesgo de exposición alimentaria se utilizará el método del Margen de Exposición (MOE) mediante la relación entre los datos de dosis-respuesta publicados en estudios sobre modelos animales y la exposición humana estimada en base a las fuentes mencionadas anteriormente.

La evaluación del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida de las poblaciones objeto de estudio se realizará comparando los resultados del MOE estimado por organismos internacionales para la población general y altos consumidores con el dato estimado para la población española y valenciana en ambos tipos de consumidores. La conveniencia de establecer recomendaciones para su mitigación dependerá de la estimación de la exposición alimentaria y la evaluación del riesgo.

Según las incertidumbres científicas localizadas en los diversos estudios publicados sobre acrilamida que serán consultados para la redacción del

presente trabajo, se propondrán aspectos con posible relevancia para futuras investigaciones sobre la evaluación del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Evaluación de los estudios epidemiológicos sobre la relación entre exposición a acrilamida y riesgo de cáncer

Desde que se detectara la presencia de acrilamida en alimentos de gran consumo, numerosos estudios han tratado de esclarecer si efectivamente las dosis ingeridas por un consumidor medio podrían constituir un riesgo para la salud. Los estudios en animales muestran que la exposición a acrilamida es causa de cáncer en varios órganos, sin embargo en seres humanos la relación entre la exposición alimentaria a acrilamida y el riesgo de cáncer no es tan evidente. No obstante, los estudios epidemiológicos adolecen de algunas limitaciones que conviene poner de relevancia:

- Los estudios de toxicidad en humanos son muy limitados, prácticamente restringidos a exposición ocupacional.
- El posible uso de los metabolitos urinarios como biomarcadores de exposición ha sido estudiado en modelos animales pero los datos farmacocinéticos en humanos son escasos y los pocos que existen adolecen de insuficiente poder estadístico (Moreno Navarro et al., 2007 ; Bjellaas et al., 2007).
- Los aductos de hemoglobina (AAHb, GAHb) sirven como biomarcadores de la exposición durante aproximadamente 4 meses pero están muy influenciados por los cambios en hábitos de consumo estacionales o exposiciones puntuales recientes, es decir, el mismo nivel de aductos puede significar una exposición baja durante un período de tiempo prolongado o una exposición incidental alta, por tanto su medición para

la estimación de la exposición a acrilamida es ineficaz. Deben realizarse mediciones repetidas durante un largo período de tiempo sobre el nivel individual de aductos en relación con la exposición alimentaria coincidente para establecer el patrón de exposición en los estudios epidemiológicos con el fin de entender mejor las asociaciones observadas (FAO/OMS. Comité JECFA, 2010; Virk-Baker et al., 2014).

- Por otro lado, los aductos se expresan por gramo de globina, esto significa que dos personas con la misma ingesta real de acrilamida pueden tener diferentes niveles de aductos dependiendo de su estado de hemoglobina (Hogervorst et al., 2010).
- Los niveles de acrilamida dependen en gran medida de las técnicas culinarias utilizadas, que a su vez dependen de los hábitos alimentarios de las distintas poblaciones (Freisling et al., 2012) e incluso de los gustos individuales, por tanto los valores pueden variar en gran medida dentro del mismo alimento (Obon-Santacana et al., 2013). No obstante, algunos autores afirman que es posible aplicar la media en lugar del contenido real de acrilamida y por tanto es posible utilizar la información de bases de datos en los estudios epidemiológicos (Konings et al., 2010).
- Es importante controlar el factor "consumo de tabaco" ya que contiene cantidades sustanciales de acrilamida (mayor cantidad de aductos), es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer y puede suponer un enmascaramiento de la actividad de acrilamida puesto que aumenta la actividad de la epóxido hidrolasa, que se traduce en un incremento del metabolismo de glicidamida y por tanto disminución de su disponibilidad de causar daños en el ADN (Dybing et al., 2005; Hogervorst et al., 2010).

-
- Otro factor de confusión importante es el "consumo de alcohol" ya que cuando el alcohol se encuentra a bajas concentraciones en sangre el CYP2E1 tiene una participación menor en su metabolismo pero cuando la concentración en sangre es alta, el CYP2E1 puede ser muy activo y acrilamida puede competir con él como sustrato del CYP2E1. Este hecho podría explicar por qué los valores GAHb se ven disminuidos en los altos consumidores de alcohol (Vesper et al., 2008).
 - Algunos estudios epidemiológicos se basan en los datos recogidos en la cohorte iniciada en 1986 para la determinación de dieta y cáncer (NLCS-Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer) cuyo cuestionario no fue diseñado para evaluar la presencia de un contaminante dependiente del método culinario como es acrilamida.
 - Otros estudios epidemiológicos como el Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) recogen datos mediante encuestas de recordatorio dietético de 24h (R24H) pero requieren un ajuste por ingesta total de energía para mejorar su validez respecto a la exposición alimentaria a acrilamida (Obon-Santacana et al., 2013). Aunque el sesgo de recuerdo es poco importante, este tipo de encuesta tan sólo recoge la ingesta de las 24h anteriores, siendo insuficiente para un contaminante como acrilamida (Obon-Santacana et al., 2014; Freisling et al., 2012).
 - Los estudios que utilizan respuestas CFC presentan un potencial error de clasificación no sistemático por sobreestimación de la exposición en algunos individuos y subestimación en otros (Evaluación toxicológica de contaminantes en alimentos, 16 de marzo de 2010 ; Virk-Baker et al., 2014). Estos cuestionarios están diseñados para evaluar el patrón de consumo por lo que los alimentos no están agrupados adecuadamente

para evaluar el contaminante acrilamida, no proporcionan información sobre el tamaño de las porciones ni sobre su pardeamiento, aportan información sobre un tiempo de ingesta muy limitado o, en caso de que éste sea largo, puede presentarse un sesgo de memoria. Los patrones de consumo de alimentos pueden estar influenciados por factores como la estacionalidad y los precios así como por factores sociales como las vacaciones que resultan importantes en el cambio de patrón de la exposición alimentaria a acrilamida (Virk-Baker et al., 2014). La clasificación errónea de la exposición por motivos de azar hará que el riesgo relativo y el odds ratio tiendan hacia el valor nulo y producirá un intervalo de confianza más amplio (menor precisión) (FAO/OMS. Comité JECFA, 2010).

- En los estudios de casos y controles basados en hospitales la información es recogida tras el diagnóstico y por tanto es posible que los primeros síntomas de la enfermedad puedan haber inducido una modificación en la dieta y, a su vez, la información sobre el consumo alimenticio de los dos años anteriores a través de un CFC pueden ser objeto de sesgos de memoria (Pelucci et al. 2006).

Teniendo en cuenta todos los errores de clasificación expuestos, aquellos estudios que han utilizado cuestionarios CFC más extensos, que han incluido información sobre porciones individuales, que han utilizado bases de datos de acrilamida en alimentos y que han tenido en cuenta datos de aductos de hemoglobina son los que han observado asociaciones entre el consumo de acrilamida y el riesgo de cáncer.

Los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes para determinar el riesgo real que representa para el ser humano, por eso es importante continuar con las investigaciones.

4.2 Niveles actuales de acrilamida en diferentes alimentos

Desde el año 2007, la Comisión Europea considera necesario disponer de datos fiables sobre los niveles de acrilamida en alimentos para tener una idea clara de los alimentos que contribuyen de manera significativa a su ingesta, tanto en grupos vulnerables como en el conjunto de la población.

Con este objetivo, se han publicado diferentes Recomendaciones europeas que plantean a los Estados miembros la necesidad de controlar los alimentos de los que se conoce contienen altos niveles de acrilamida o que tienen un alto consumo entre la población (Comisión Europea, 2007 ; 2010 ; 2011 ; 2013). De esta forma se pretende evaluar si las estrategias planteadas en la “Caja de Herramientas” por la industria (Food Drink Europe, 2013) han tenido los efectos deseados.

El objeto final es la posterior evaluación de los resultados analíticos para estimar el riesgo, determinar la eficacia de las medidas voluntarias y continuar con los esfuerzos encaminados a reducir la presencia de este contaminante. Esta evaluación se prevé para junio de 2015.

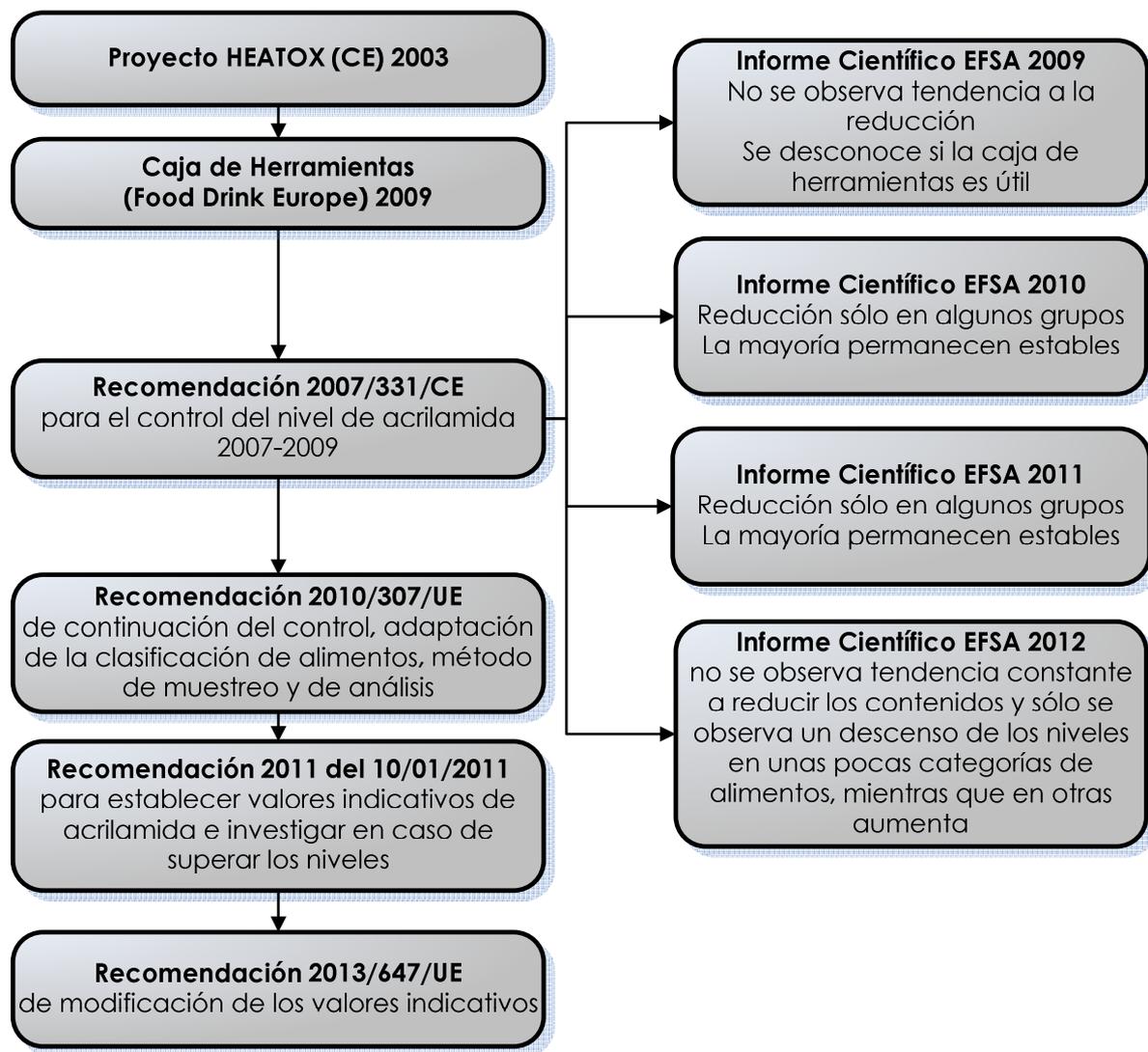


Figura 12. Evolución de la estrategia de control y mitigación de acrilamida en Europa

Cada año EFSA evalúa los resultados del contenido de acrilamida en las categorías de alimentos mediante diferentes informes científicos tal y como se observa en la figura 12. Veinticinco países europeos han presentado un total de 13.162 resultados de acrilamida durante el período 2007-2010. El análisis de tendencia mostró pocos cambios en los niveles de acrilamida

2007-2010. Las evoluciones en el contenido de los grupos de alimentos se muestran en las siguientes figuras (EFSA, 2012).

El informe resume que el análisis de tendencia no muestra cambios importantes en los niveles de acrilamida durante el período 2007 al 2010. En general, se observa una tendencia a la disminución sólo en pocas categorías de alimentos.

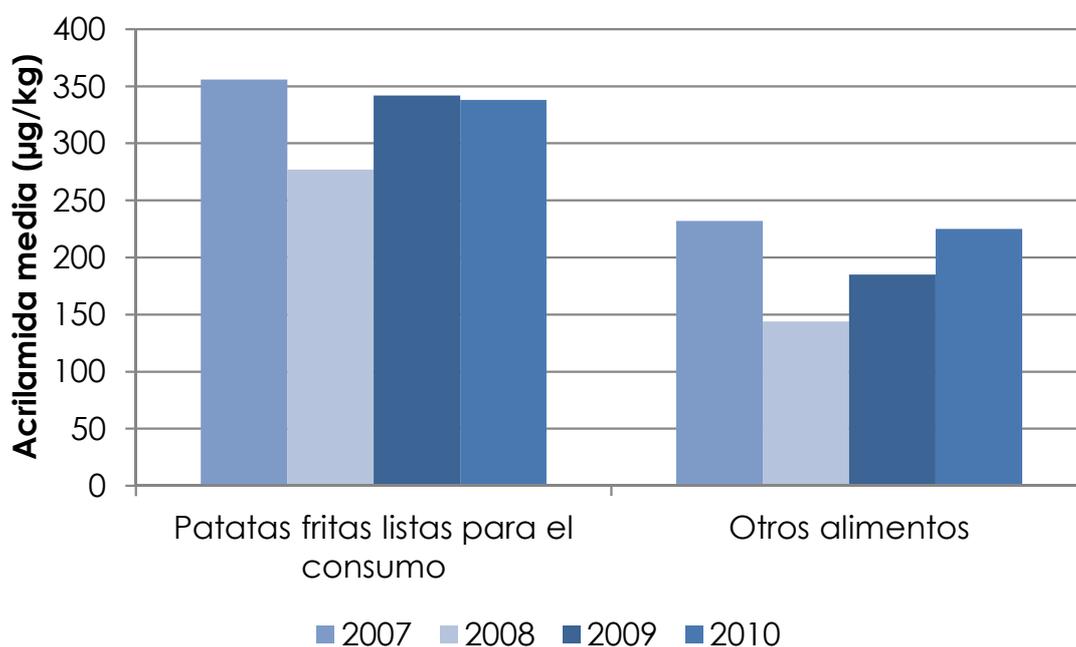


Figura 13. *Productos alimenticios que permanecen estables en su contenido de acrilamida (2007-2010)*

(los valores pueden ser consultados en la tabla 43 del anexo)

Durante los cuatro años de estudio, las patatas fritas han mantenido un nivel de acrilamida sin grandes oscilaciones (338 µg/kg en 2010). La industria no ha conseguido implementar estrategias efectivas para su disminución.

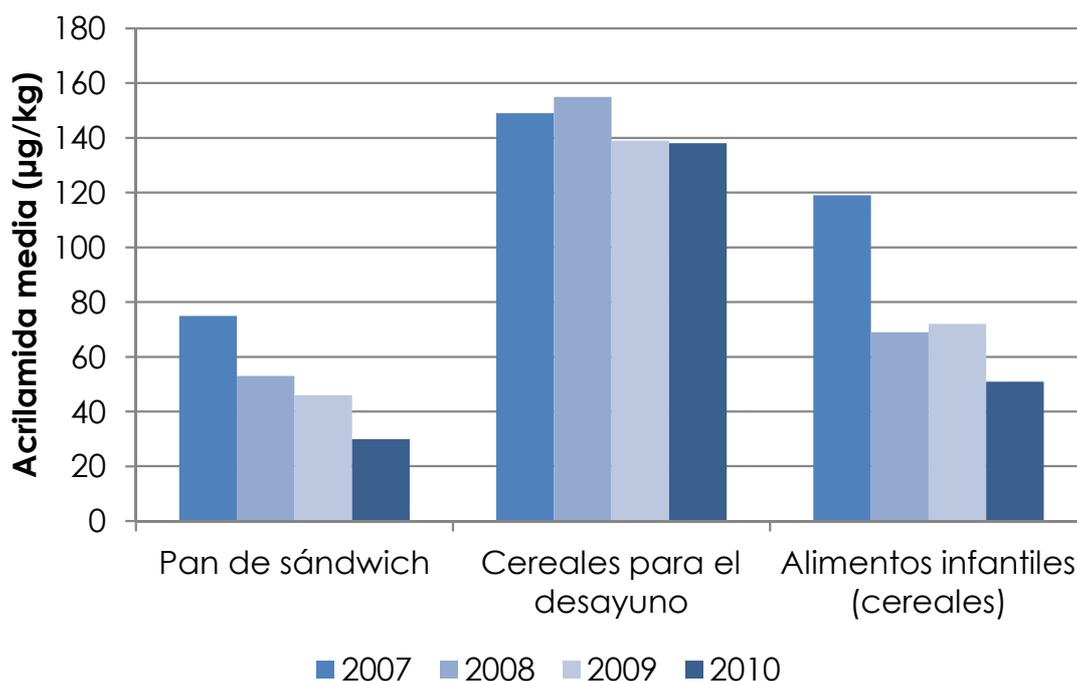


Figura 14. *Productos alimenticios que presentan disminución de su contenido de acrilamida (2007-2010)*

(los valores pueden ser consultados en la tabla 43 del anexo)

En cuanto a la tendencia, se constata una tendencia europea a la disminución en las categorías de procesados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad, pan de sándwich y cereales de desayuno. En el caso de los alimentos infantiles, la tendencia es muy acusada, de 119 µg/kg (2007) a 51 µg/kg (2010), posiblemente debido a la preocupación sobre este tipo de productos y la implicación del sector industrial.

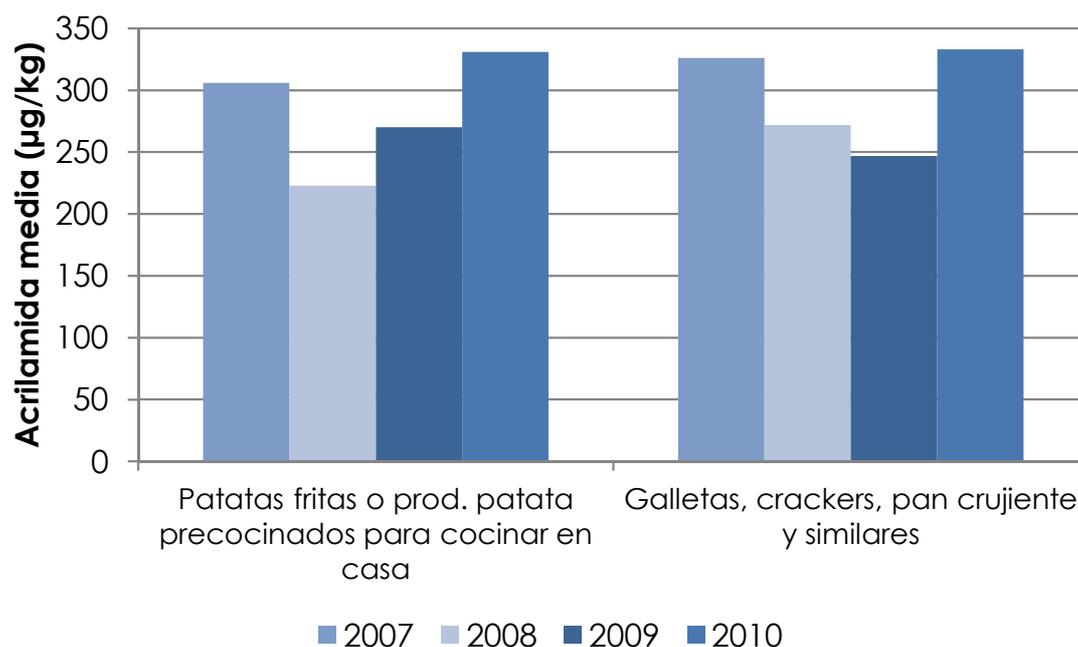


Figura 15. *Productos alimenticios que oscilan en su contenido de acrilamida (2007-2010)*

(los valores pueden ser consultados en la tabla 43 del anexo)

En cambio, existe otro grupo de alimentos que oscilan en su evolución cada año y no mantienen un patrón de mitigación estable, como es el caso de los productos a base de patata precocinados para terminar de elaborar en el hogar o el grupo de galletas, crackers y pan crujiente.

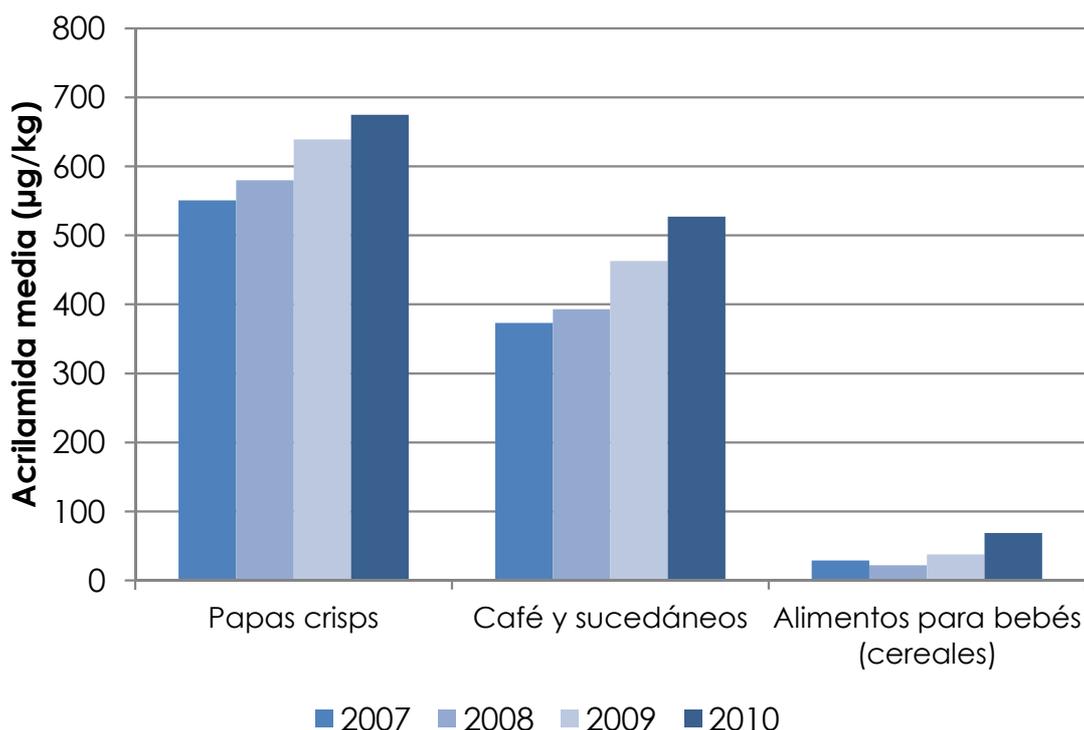


Figura 16. *Productos alimenticios que presentan aumento de su contenido de acrilamida (2007-2010)*

(los valores pueden ser consultados en la tabla 43 del anexo)

En cuanto a la tendencia, se constata una inclinación europea a la disminución en las categorías de “Procesados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad” y una tendencia al aumento en la categoría de “Café y sucedáneos de café”

Los valores medios de acrilamida oscilaron entre 31 µg/kg para alimentos a base de cereales para lactantes y niños pequeños (para bebés) a 1.350 µg/kg para 'sucedáneos del café. Este tipo de productos comparten con las papas críps una tendencia al aumento de acrilamida durante el período estudiado (2007-2010). El valor percentil 95 más alto (8.044 µg/kg) se informó

para café instantáneo, en el otro extremo encontramos que los niveles más bajos de acrilamida se encuentran en los productos de cereales para lactantes y niños pequeños (EFSA) 2012).

En la Recomendación de la Comisión del 10/01/2011 se plantea la necesidad de esclarecer las razones del aumento de acrilamida en algunos alimentos y por tanto recomienda que los Estados miembros lleven a cabo investigaciones examinando los métodos de producción y transformación utilizados por los explotadores de empresas alimentarias. En la misma Recomendación se establecen valores indicativos de acrilamida en alimentos que posteriormente son modificados en la Recomendación de 2013 a tenor de los resultados de las actividades de control realizadas hasta el momento.

Los límites planteados están destinados únicamente a indicar la necesidad de investigar si se han adoptado las medidas oportunas para identificar y controlar las fases de transformación en las que puede formarse acrilamida utilizando el sistema de Análisis de Peligros y Puntos de Control Crítico (APPCC). De hecho, la propia Recomendación advierte que no se trata de umbrales de seguridad y que por tanto, la aplicación de acciones coercitivas o la emisión de una alerta rápida deben basarse en la evaluación del riesgo realizada caso por caso, y no únicamente porque se haya superado el valor indicativo.

Tabla 28. Niveles máximos recomendados por la Comisión Europea sobre contenido de acrilamida en alimentos vendidos (2011 y 2013)

Producto alimenticio	Valor indicativo 2011 (µg/kg)	Valor indicativo 2013 (µg/kg)
Alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad (excluidas galletas y bizcochos)	100	50
Alimentos infantiles distintos de cereales sin ciruelas pasas		50
Pan de molde a base de trigo	150	80
Alimentos infantiles distintos de cereales con ciruelas pasas		80
Pan de molde distinto de trigo	150	150
Galletas y bizcochos para lactantes y niños de corta edad	250	200
Cereales para el desayuno (excepto muesli y gachas avena) productos de maíz, avena, espelta, cebada y arroz		200
Cereales para el desayuno (excepto muesli y gachas de avena) Productos de trigo y centeno		300
Cereales para el desayuno (excepto muesli y gachas de avena) productos de salvado y cereales integrales, grano inflado (solo es pertinente si está así etiquetado)	400	400
Café tostado	450	450
Pan crujiente		450
Galletas y barquillos		500
Galletas saldas, excepto de patata		500
Productos similares a galletas y panes crujientes		500
Patatas fritas listas para consumir	600	600
Café soluble instantáneo	900	900

Tabla 28. Continuación

Producto alimenticio	Valor indicativo 2011 (µg/kg)	Valor indicativo 2013 (µg/kg)
Patatas fritas chips (papas)	1000	1000
Galletas saladas a base de patata		1000
Pan de especias		1000
Sucedáneos de café a base de cereales principalmente		2000
Sucedáneos de café distintos de los de base cereales		4000

El informe científico de EFSA (2012) concluye que, tomando como referencia los niveles planteados en la Recomendación 2010/307/UE y aplicando estos niveles sólo a partir de 2011, se observó una superación de dichos valores entre el 3-20% de las muestras de alimentos.

En la siguiente tabla se representan los alimentos en los que se ha detectado mayor cantidad de acrilamida según las publicaciones consultadas.

Tabla 29. Alimentos que presentan el mayor contenido de acrilamida según datos publicados

Producto alimenticio	AA media (µg/kg)	Fuente
pan sticks Vicente Vidal	9280	Bermudo et al., 2006
pan de jengibre	7834	Morales et al., 2008
patatas chips	4653	Morales et al., 2008
papas crisper	4210	Morales et al., 2008
pan y derivados	3324	Morales et al., 2008
galletas dulces y saladas	3044	Morales et al., 2008
café y derivados	2956	Morales et al., 2008
pan tostado	2838	Morales et al., 2008
papas crisper	2510	Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004
pan tostado crujiente	1900	Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004
cereales de desayuno	1649	Morales et al., 2008
pan tostado	1430	Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004
cereales de desayuno	1400	Codex Alimentarius FAO/OMS, 2004
café tostado	975	Morales et al., 2008

La tabla 29 avala la gran variabilidad de contenido en acrilamida que pueden presentar los alimentos según su proceso de fabricación.

El Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos (RASFF) se puso en marcha para proporcionar una herramienta eficaz para el intercambio de

información entre las autoridades sobre las medidas adoptadas en respuesta a graves riesgos detectados en relación con los alimentos y los piensos. Este intercambio de información ayuda a los Estados miembros de la Unión Europea a actuar con mayor rapidez y de forma coordinada en respuesta a una amenaza a la salud causada por alimentos o piensos.

En la siguiente tabla se muestra el histórico de alertas causadas por acrilamida en Europa.

Tabla 30. Alertas por acrilamida publicadas en RASFF

Año de alerta	Producto	Resultado analítico	Origen	Distribución	Medidas adoptadas
2009	Papas con sal	5900 µg/kg	Reino Unido	Suiza	Destrucción
2011	Papas	1418 µg/kg	República Checa	Polonia	Desconocido
2013	Papas	1600 µg/kg	Italia	Malta	Ninguna

4.3 Exposición alimentaria en diversas regiones geográficas

La media de exposición a la acrilamida en Europa se estima que oscila entre 0,31 y 1,1 µg/kg pc/día para adultos (> 18 años), entre 0,43 y 1,4 µg/kg pc/día para los adolescentes (11-17 años), entre 0,70 y 2,05 µg/kg pc/día para niños (3-10 años) y entre 1,2 y 2,4 µg/kg pc/día para los niños pequeños (1-3 años). Los principales contribuyentes a la exposición para adultos fueron patatas fritas, café y pan de molde, mientras que para los adolescentes y los niños fueron patatas fritas, pan blando y patatas fritas o galletas (EFSA, 2011)

Freisling et al. (2013), describieron la ingesta media de acrilamida según algunas características de estilo de vida como tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física. La ingesta media de acrilamida ajustada osciló de 13 a 47 $\mu\text{g}/\text{día}$ en hombres y de 12 a 39 $\mu\text{g}/\text{día}$ en mujeres. La variabilidad es muy amplia y el estudio informa de una ingesta mínima en Ragusa (Italia) de $12.1 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{día}$ y máxima en Aarhus (Dinamarca) de $40.8 \pm 0.9 \mu\text{g}/\text{día}$. El estudio informa sobre el consumo medio de algunas poblaciones españolas participantes en EPIC (tabla 31).

Tabla 31. Media de consumo de acrilamida dietética en subcohorte española basada en un cuestionario de 24h (Freisling et al., 2013)

Población	Mujeres ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Hombres ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Granada	18.6	24.3
Murcia	18.7	25.1
Navarra	15.3	15.5
San Sebastián	15.9	16.3
Asturias	22.1	25.3
Media	18.2	21.3

En cuanto a los patrones de consumo de acrilamida por sexo los resultados de las poblaciones españolas muestran que los hombres tienen una mayor ingesta media que las mujeres ($18.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ y $21.3 \mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente), resultado que coincide con la población europea general ($23 \mu\text{g}/\text{kg}$ y $28.2 \mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente) y con el equipo de Obon-Santacana et al. (2013), que en su estudio para evaluar la asociación entre acrilamida dietética y cáncer de próstata también hallaron que, en general, los hombres europeos

tenían una mayor ingesta media que las mujeres (31,90 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 0,40 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$ frente a 23,81 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 0,37 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$, respectivamente). Los patrones de consumo de acrilamida por país y sexo en la cohorte EPIC muestran que el país con la ingesta media y mediana más alta de acrilamida en ambos sexos fue Dinamarca, seguido por Reino Unido y Países Bajos. En el otro extremo encontramos a Italia.

De nuevo cabe destacar un pobre coeficiente de correlación entre la ingesta de AA basado en una sola encuesta recordatorio de 24h (0,17), lo cual sugiere errores en las estimaciones de la ingesta o inadecuada utilización de un solo cuestionario de 24h para evaluar la ingesta de acrilamida (Obon-Santacana et al., 2013).

4.4 Determinación de la exposición a acrilamida

Desde que acrilamida fue identificada como un contaminante dietético formado durante el tratamiento térmico, han sido notables los esfuerzos para comprender exactamente cuál es el riesgo que deriva de su presencia en la dieta, a pesar de ello, la incertidumbre continúa presente entre la comunidad científica.

La evaluación del riesgo de acrilamida no es tarea sencilla, en primer lugar por la falta de asociaciones contundentes entre la estimación de la ingesta y diversos tipos de cáncer, y en segundo lugar por las implicaciones industriales que derivarían de regular un nivel máximo en los alimentos sin haber resuelto la primera cuestión.

A pesar de existir algunas publicaciones respecto a la exposición alimentaria a acrilamida en la población española, éstas han sido realizadas sobre

grupos de población muy concretos como niños (Delgado-Andrade et al., 2012) o han sido englobadas en macroestudios europeos no diseñados específicamente para la evaluación de compuestos tóxicos generados durante la transformación de alimentos (Freisling et al., 2013). En todo caso, no se ha encontrado ningún estudio que evalúe la exposición a acrilamida bajo la perspectiva del Estudio de Dieta Total.

El propósito de este apartado es realizar una aproximación sobre la ingesta de acrilamida en la población española en base a la Evaluación Nutricional de la Dieta Española (AECOSAN, 2011). No obstante, adolecen algunas limitaciones puesto que la encuesta no ha sido diseñada específicamente para la evaluación del riesgo de contaminantes en la dieta.

Según exponen Vin et al., (2014) en su artículo “Pertinencia del enfoque del estudio de la dieta total (EDT) para los diferentes grupos de sustancias”, este enfoque es perfectamente relevante para acrilamida siempre que se contemple que la forma de preparación de los alimentos tiene una influencia muy alta así como el tipo de materia prima utilizada (por ejemplo, condiciones de almacenamiento, presencia de aditivos con base nitrogenada) y que debe prestarse especial atención al agrupamiento de muestras (Vin et al., 2014). Todos estos factores tendrán un impacto directo sobre la incertidumbre de los resultados obtenidos.

La base de datos del contenido de acrilamida utilizada para estimar la exposición alimentaria de acrilamida es la propia compilación realizada en el presente trabajo. Se trata de valores encontrados en diferentes estudios publicados sobre el tema que nos ocupa así como datos de instituciones y organismos oficiales, todos ellos referenciados en la tabla 44 del anexo. La

base de datos incluye una amplia gama de productos alimenticios y los resultados han sido obtenidos por equipos de investigadores especialistas en acrilamida. La tabla se ordena alfabéticamente y ofrece valores mínimos y máximos de acrilamida en cada uno de los alimentos.

Para la estimación de la exposición a acrilamida (ingesta diaria) se utiliza la aproximación determinista. Es un método sencillo en el que se asume que toda la población consume la misma cantidad de alimentos y que éstos tienen la misma cantidad del contaminante objeto de estudio. Se utiliza un valor promedio de consumo de alimentos y un valor promedio de la concentración del contaminante en el alimento. Posteriormente se realiza el sumatorio de todas las ingestas provenientes de cada uno de los alimentos (Dorne et al., 2009).

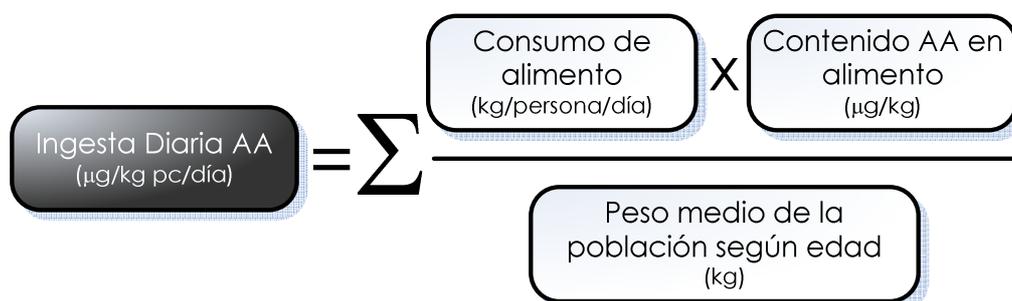


Figura 17. Metodología para la estimación de la exposición a sustancias químicas a partir de la dieta

A continuación se exponen las fuentes de datos utilizadas para la obtención de datos.

Tabla 32. Fuentes de datos para el cálculo de la ingesta diaria de acrilamida

Dato	Fuente	Período del dato
Contenido de acrilamida en alimentos	Consultar tabla 33	2005-2012
Consumo de alimentos per cápita en la Comunidad Valenciana y Total Nacional	Base de datos de consumo en hogares (MAGRAMA, 2013)	Enero–diciembre 2013
Consumo de alimentos población española	Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (ENIDE, 2011)	2009- 2010
Peso medio de la población española distribuido por edades	Instituto Nacional de Estadística	2001 (última actualización)

4.4.1 Determinación de la exposición a acrilamida en la población española

Algunos estudios aportan datos sobre la exposición alimentaria a acrilamida en la población española, no obstante, ninguno de ellos ha sido evaluado utilizando la Encuesta Nacional de Ingesta Española (ENIDE, 2011). El propósito de este apartado es realizar una aproximación sobre la ingesta de acrilamida en esta población.

El contenido de acrilamida en cada uno de los alimentos ha sido obtenido mediante cálculos de media. En primer lugar se ha calculado el contenido medio de acrilamida de los datos enunciados en la tabla 44 del anexo que consiste en una recopilación exhaustiva de datos publicados en la bibliografía. En segundo lugar los productos han sido agrupados según sus características y se ha calculado la media del grupo alimenticio. En la tabla 33 se presenta el resultado del cálculo del contenido medio de acrilamida.

Tabla 33. Contenido medio de acrilamida en los distintos grupos de alimentos

Grupo alimenticio	Contenido medio de acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
cerveza	17,5
pizza	20
pan de sándwich	20,5
pistachos	21
crema de chocolate	25
cacao en polvo	50
cacahuetes	86,75
chocolate con leche	125
pan	130
avellanas	172,25
chocolate negro	190
café tostado	330,83
té	354,5
galletas	455,36
cereales de desayuno	505,1
snacks	515
café (instantáneo y derivados)	757,47
papas crisps	963,58
pan tostado	1811,14

En cuanto a los productos con mayor cantidad de acrilamida, se observa que principalmente se trata del grupo del café (tostado y derivados),

patatas críps y pan (tostado). Cabe mencionar el pan tostado como uno de los productos con mayor contenido en acrilamida, presenta un contenido medio de 1811,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente a los 963,58 $\mu\text{g}/\text{kg}$ que contiene el producto inmediatamente anterior, las patatas críps. A pesar de ello, el consumo diario per cápita de pan tostado es relativamente bajo en comparación con el pan normal por lo que su contribución de acrilamida a la dieta queda parcialmente amortiguada.

En la siguiente figura se presentan los datos de consumo de alimentos per cápita (MAGRAMA, 2013). Se observa cómo el pan (fresco) es el producto alimenticio de mayor consumo per cápita entre los estudiados, seguido de galletas, pan de sándwich y pizza. Todos ellos con alta probabilidad de contribuir notablemente a la exposición alimentaria de acrilamida.

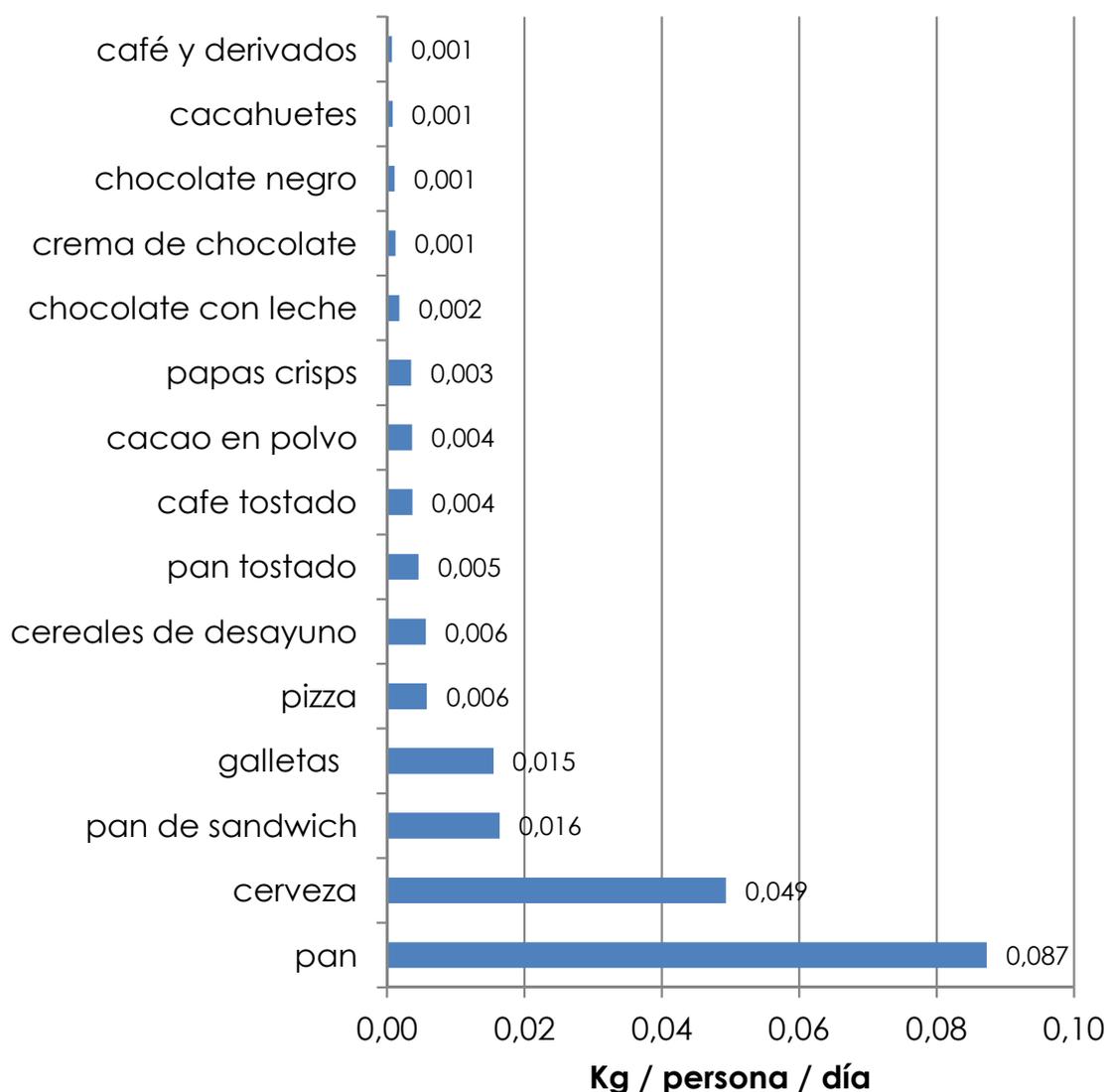


Figura 18. Consumo per cápita de los productos alimenticios en España

(MAGRAMA, 2013)

Según los datos de consumo per cápita publicados por MAGRAMA (2013) y el valor medio de acrilamida contenido en los alimentos (tabla 33), se realiza una estimación de la contribución de cada grupo de alimentos a la exposición dietética diaria de acrilamida.

Tabla 34. Contribución de los distintos grupos de alimentos a la ingesta diaria de acrilamida

Alimento	contribución diaria µg	contribución diaria %
pan	11,351	30,94%
pan tostado	8,237	22,45%
galletas	7,049	19,21%
papas críps	3,353	9,14%
cereales de desayuno	2,837	7,73%
café tostado	1,215	3,31%
cerveza	0,863	2,35%
café y derivados	0,519	1,41%
pan de sándwich	0,335	0,91%
chocolate con leche	0,223	0,61%
chocolate negro	0,203	0,55%
cacao en polvo	0,181	0,49%
pizza	0,116	0,32%
cacahuetes	0,067	0,18%
turrón de chocolate	0,066	0,18%
avellanas	0,042	0,12%
crema de chocolate	0,029	0,08%
pistachos	0,007	0,02%
té	0,000	0,00%
Total (µg/día)	36,69	100%

Según los porcentajes reflejados en la tabla 34, los alimentos que presentan mayor contribución al consumo diario de acrilamida son el pan, el pan tostado, las galletas, las patatas críps y los cereales de desayuno, seguidos del café tostado y la cerveza.

Limitaciones en el cálculo de ingesta diaria de acrilamida:

- La aproximación mediante el cálculo de contenido medio de acrilamida en los alimentos puede subestimar la ingesta en algunos individuos y sobreestimarla en otros.
- Se han utilizado dos bases de datos, por un lado los datos de ENIDE (2011) que han sido cruzados con la descripción de alimentos de la tabla 33 sobre los que se dispone de información sobre el contenido medio en acrilamida. Por otro lado, las cifras de la base de datos de consumo en hogares del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Las equivalencias son las siguientes:

Tabla 35. Equivalencias en la denominación de producto para el cálculo de la ingesta

Descripción de alimento	Equivalente base de datos de	
	ENIDE ¹	MAGRAMA
Tabla 33	ENIDE¹	MAGRAMA
avellanas	avellanas	frutos secos, avellanas
cacahuetes	cacahuetes	frutos secos, cacahuetes
cacao en polvo	cacao	cacao soluble
café tostado	café	café grano o molido natural, torrefacto, mezcla y descafeinado
café y derivados	café soluble y sucedáneos	café soluble y sucedáneos de café
cereales de desayuno	cereales de desayuno	cereales desayuno envasados + fibra
cerveza	cerveza (0,0 + cerveza + sin alcohol)	cervezas
chocolate con leche	chocolate con leche	chocolate tableta con leche
chocolate negro	chocolate	chocolate tableta sin leche
crema de chocolate	cacao (azúcar y productos azucarados)	crema de cacao para untar
galletas	galletas total	galletas
pan	pan blanco de trigo	pan fresco normal + integral + sin sal
pan de sándwich	pan de molde(blanco + semillas + integral)	pan industrial
pan tostado	productos de pan: biscotes, picos, colines, tostas	pan industrial seco
papas crisps	patatas fritas comerciales	patatas procesadas
pistachos	pistachos	pistacho
pizza	pizza	platos preparados/pizza
Snacks	snacks	no existe equivalente
turrón de chocolate	no existe equivalente	turrón de chocolate
té	Té y otras infusiones	té

(1) ENIDE: Encuesta Nacional de Ingesta Española

- El dato de peso medio de la población española, distribuido por edades, es del año 2001. No se han hallado datos estadísticos fiables más actualizados.

Tabla 36. *Peso medio de la población española (INE, 2001)*

Edad	Peso medio (kg) Hombres	Peso medio (kg) Mujeres
5-14	38,1	36,9
15-24	71,8	57,8
25-34	78,0	61,1
35-44	78,9	63,6
45-54	78,1	67,1
55-64	77,3	69,2
65-74	75,7	69,3
75 y más	73,5	65,5
Media¹	76.2	64.8

(1) Media calculada excluyendo la franja de edad comprendida entre 5-14 años

- En la base de datos de consumo en los hogares (MAGRAMA, 2013), el consumo per cápita de cada alimento se distribuye entre el total de la población, sin embargo existen alimentos que no son consumidos por la población infantil. Ejemplo: se ha desechado el consumo de café y derivados, de chocolate negro y de cerveza en la edad entre 5-14 años por considerar que su aportación no es relevante. Sin embargo, el dato no ha sido sumado al resto de edades y por tanto es muy probable una subestimación del consumo de estos alimentos entre la población adulta.
- Se ha considerado que la totalidad del producto consumido per cápita ha sido cocinado mediante un proceso que aumente el nivel de

acrilamida (fritura, horneado, etc.). Esta aproximación puede sobreestimar la exposición, puesto que es posible que algunos alimentos no hayan sido elaborados por uno de estos procedimientos (eje. cacahuets o chocolates)

- En el presente estudio no se ha contemplado un alimento importante en cuanto a su contenido en acrilamida, las patatas fritas, por falta de una fuente fiable de datos de consumo, no obstante están incluidas en el grupo de patatas procesadas. Esta aproximación puede subestimar la ingesta de acrilamida.
- Se ha descartado la contribución de té en el estudio basado en datos de ENIDE (2011) puesto que no se dispone de datos de consumo exclusivamente de té, sino que se incluye en el grupo de "té y otras infusiones" y porque el consumo per cápita según los datos del Ministerio de Agricultura es 0 kg/persona/día.

Los resultados de la exposición diaria a acrilamida obtenidos mediante el método determinista se comparan con datos publicados sobre ingesta de acrilamida en otras poblaciones así como con recomendaciones de ingesta publicados por organismos de reconocido prestigio. Se resumen los datos de comparación en las tablas 8 a 15, aunque en la siguiente tabla se presentan los datos elegidos para la comparación.

Tabla 37. Datos de consumo de acrilamida dietética en otras poblaciones y recomendaciones internacionales

Población – País	Estimación ingesta AA (µg/kg pc/día)	Fuente
Población adulta		
Internacional	1-4	JECFA, 2005
Consumidor medio -FAO	0.3-2.0	FAO/OMS, 2005
Francia (adultos > 15 años)	0.5	Mucci et al., 2008
Hombres – España subcohorte EPIC	0.28 ¹	Freisling et al., 2013
Europa	0.31-1.1	EFSA, 2011
Dieta occidental	0.44	Katz et al., 2012
España	0.53	Delgado-Andrade et al., 2012
Población femenina		
Italia	0.2±0.1	Obon-Santacana et al., 2014
España subcohorte EPIC	0.28 ²	Freisling et al., 2013
Europa subcohorte EPIC	0.29	Hogervorst et al., 2014
Grecia	0.3±0.1	Obon-Santacana et al., 2014
España	0.3±0.2	Obon-Santacana et al., 2014
Francia	0.4±0.2	Obon-Santacana et al., 2014
Población infantil		
EEUU (niños 2-5 años)	1	Mucci et al., 2008
Europa (niños 1-3 años)	1.2-2.4	EFSA, 2011
Consumidor extremo - FAO	0.6-3.5	FAO/OMS, 2005
Europa (niños 11-17 años)	0.43-1.4	EFSA, 2011
Francia (niños)	0.69	Sirof et al., 2012
Europa (niños 3-10 años)	0.70- 2.05	EFSA, 2011
España (niños 11-14 años)	0.80 ³	Delgado-Andrade et al., 2012

(1) 21.3 µg/día = 0.28 µg/kg pc/día para un peso medio de 76.2 kg

(2) 18.2 µg/día = 0.28 µg/kg pc/día para un peso medio de 64.8 kg

(3) 29.83 µg /día = 0.80 µg/kg pc/día para un peso medio de 36.9 kg

En base a la información ofrecida en las tablas anteriores y teniendo en cuenta las limitaciones expuestas, se ha realizado la estimación de la ingesta diaria de acrilamida en la población española.

Tabla 38. Ingesta de acrilamida en la población española ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) según las bases de datos consultadas

Población española	MAGRAMA, 2013		ENIDE, 2011	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Edad				
05-14	0,89	0,92	0,68	0,7
15-24	0,51	0,63	0,67	0,83
25-34	0,47	0,6	0,61	0,78
35-44	0,47	0,57	0,61	0,75
45-54	0,47	0,54	0,61	0,71
55-64	0,47	0,53	0,62	0,69
65-74	0,48	0,53	0,63	0,69
75 y más	0,5	0,56	0,65	0,73

(Los datos completos pueden ser consultados en las tablas 46 y 47 del anexo)

Según la estimación calculada a partir de la base de datos de consumo en los hogares del MAGRAMA (2013), la exposición a acrilamida en niños y niñas españolas entre 5-14 años calculada mediante la ingesta de los productos alimenticios seleccionados en el estudio (0.89 y 0.92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día, respectivamente) se encuentra en el tercio inferior del intervalo de la estimación realizada por el Comité de Expertos de FAO/OMS (2005) para un consumidor extremo (0.6-3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día) y en la parte más baja de la media europea (0.70-2.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día). Asimismo, podemos afirmar que se

aproxima, aunque supera, la estimación realizada por Delgado-Andrade et al., (2012) para los niños españoles entre 11-14 años ($0.80 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$). No obstante, al comparar los datos con la población francesa, la población infantil española se encuentra ligeramente por encima de la ingesta francesa ($0.69 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$), al igual que los datos publicados por Delgado-Andrade et al., (2012).

Si se toman los datos según la base de datos de ENIDE ($0.68\text{-}0.70 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$), la ingesta desciende hasta el límite inferior estimado por el Comité de Expertos de FAO/OMS (2005), el de la media europea y en el mismo rango que la población francesa.

Siguiendo con los datos del Ministerio de Agricultura, la ingesta estimada para la población adulta masculina sin incluir la ingesta en la edad de 15-24 años por no disponer de datos para la comparación, se observa que los hombres españoles tienen una exposición alimentaria de $0.47\text{-}0.50 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$, equiparable a la población francesa ($0.50 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) y se encuentra en el centro del intervalo calculado para la población europea por EFSA (2011) ($0.31\text{-}1.1 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) y en el tercio inferior del intervalo estimado por Comité de Expertos FAO/OMS (2005) para un consumidor medio ($0.3\text{-}2.0 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$).

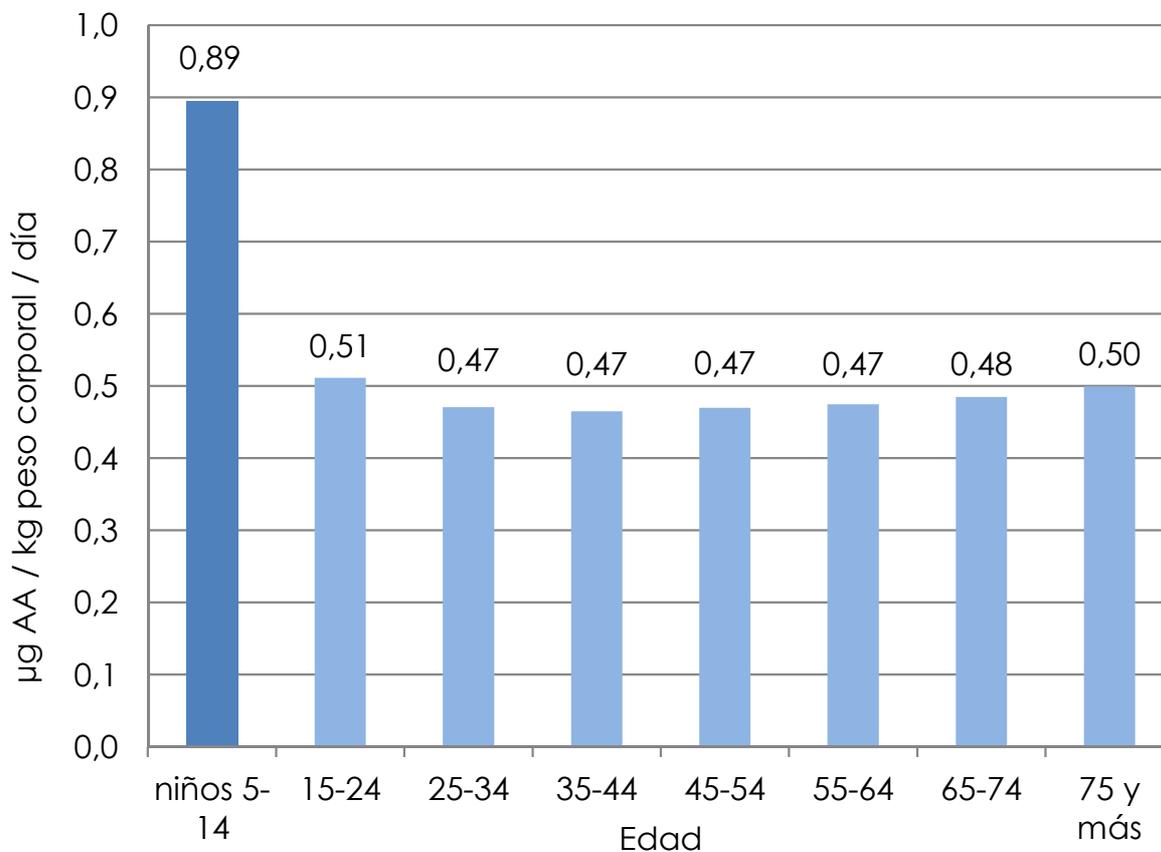


Figura 19. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de hombres españoles (MAGRAMA, 2013)

No obstante, el dato de exposición duplica al calculado en la subcohorte EPIC de hombres españoles ($0.28 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$), posiblemente debido a los diferentes datos utilizados en la aproximación. De hecho, si se toma el dato de exposición alimentaria en hombres españoles calculado a partir de la base de datos de ENIDE, la exposición se incrementa ligeramente hasta valores de $0.61\text{-}0.65 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$.

El dato de ingesta diaria se encuentra en armonía con el aportado por Delgado-Andrade et al. (2012), $0.53 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$ y ligeramente superior al

estimado para una dieta occidental por Katz et al. (2012), 0.44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día.

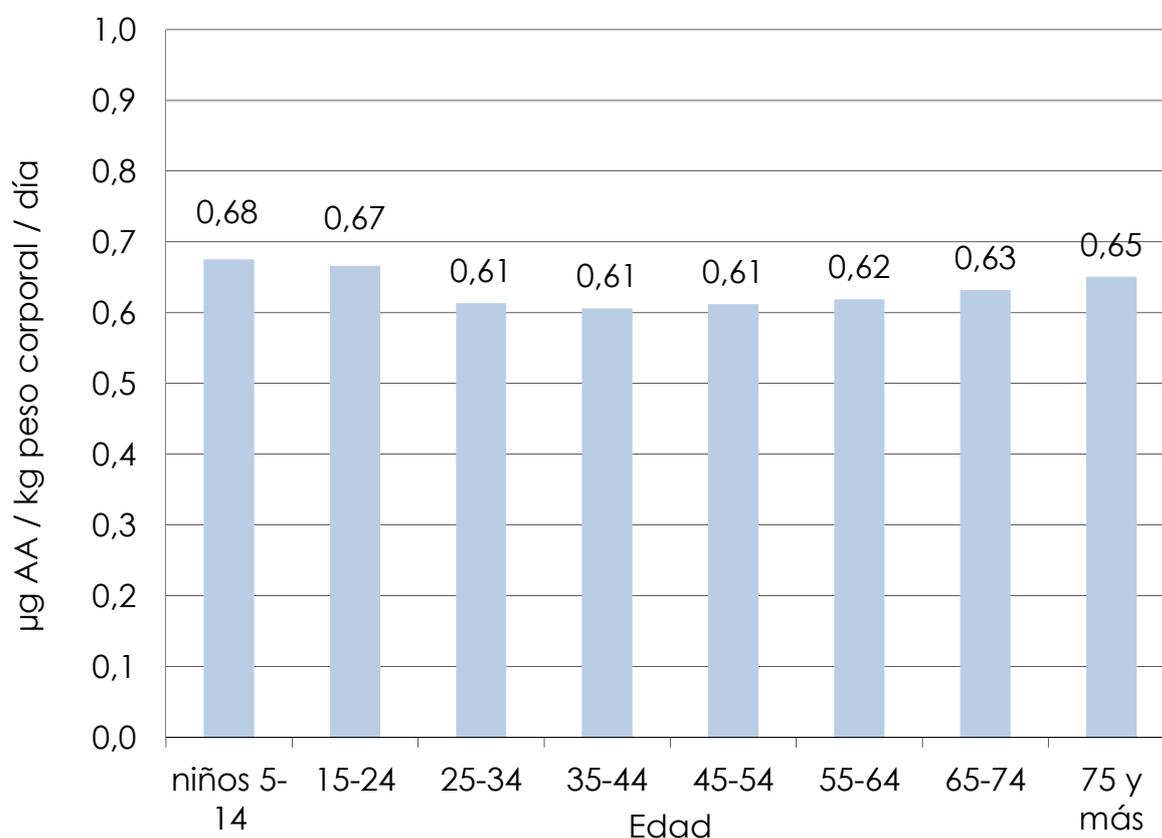


Figura 20. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día) de hombres españoles (ENIDE, 2011)

Respecto a las mujeres españolas, su exposición oscila entre 0.53-0.60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día según el cálculo con datos del MAGRAMA (descartando la población entre 15-24 años por el mismo motivo), ligeramente por encima de los hombres españoles (0.47-0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día) y de la población femenina francesa (0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día). Como ocurre con la exposición masculina, un dato llamativo es que prácticamente duplica la estimación

realizada sobre la subcohorte EPIC española (0.28 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$), italiana y griega (0.20 y 0.30 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$ respectivamente).

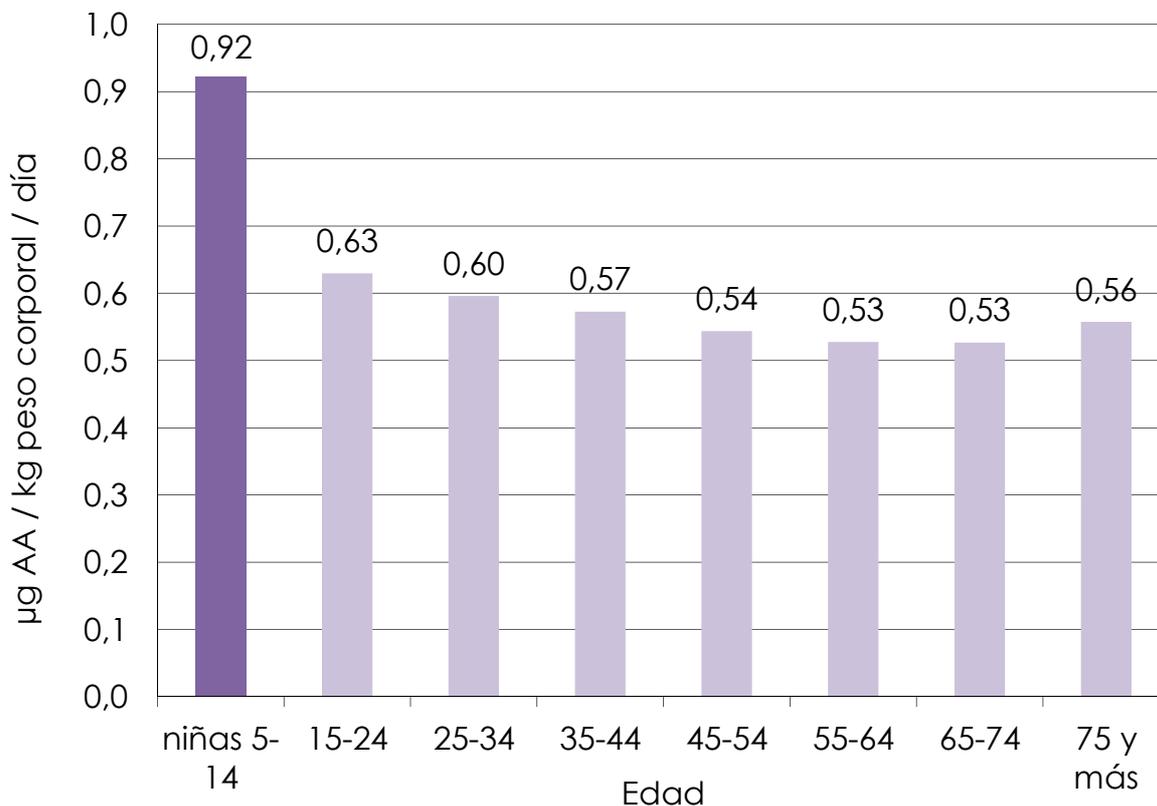


Figura 21. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de mujeres españolas (MAGRAMA, 2013)

Al igual que ocurre con la población masculina, entre las mujeres existe una deriva al alza cuando la exposición alimentaria se estima a partir de la base de datos de ENIDE (0.69-0.78 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) en comparación con los datos de consumo del Ministerio de Agricultura (0.53-0.60 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$).

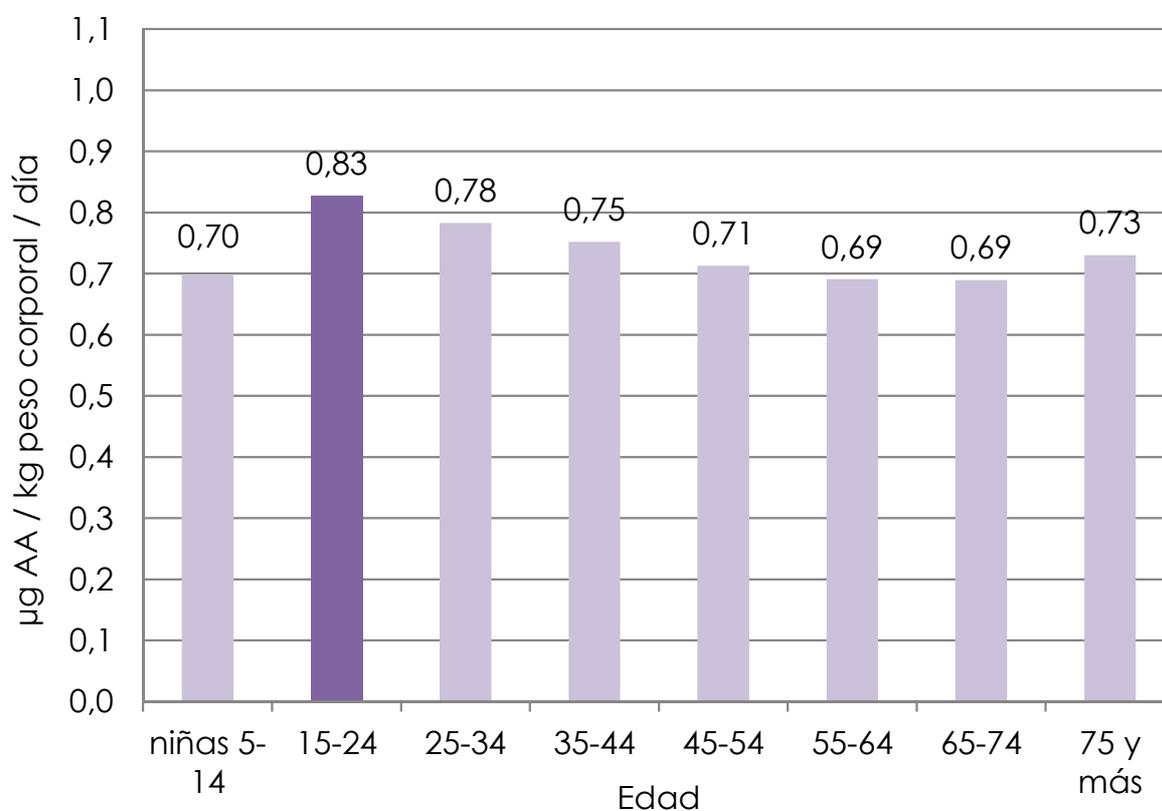


Figura 22. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de mujeres españolas (ENIDE, 2011)

En cualquier caso, el grupo de edad con mayor exposición a acrilamida, tanto en hombres como en mujeres (tabla 38) lo constituye la población infantil entre 5-14 años excepto en el grupo de mujeres entre 15-24 años calculado mediante datos de ENIDE. El resto de rangos de edad mantienen una exposición a acrilamida muy similar.

4.4.2 Determinación de la exposición a acrilamida en la Comunidad Valenciana

Actualmente se desconoce cuál es la exposición alimentaria a acrilamida en la población de la Comunidad Valenciana, no encontrando ningún dato publicado en la literatura científica. En este apartado se realiza una aproximación sobre la ingesta de acrilamida en esta población.

Limitaciones en el cálculo de ingesta diaria de acrilamida:

Las limitaciones en el cálculo de esta exposición alimentaria a acrilamida son compartidas con la exposición alimentaria de la población española. No obstante, en este caso encontramos alguna limitación más que cabe detallar.

- Se han utilizado exclusivamente datos de consumo de alimentos de los grupos coincidentes en la base de datos del Ministerio de Agricultura y la descripción de alimentos de la tabla 33 sobre los que se dispone de información sobre el contenido medio en acrilamida. No ha sido posible realizar los cálculos utilizando la base de datos de ENIDE porque no se encuentran estratificados por regiones. Las equivalencias son las siguientes:

En base a la información ofrecida en las tablas anteriores y teniendo en cuenta las limitaciones expuestas, se ha realizado la estimación de la ingesta diaria de acrilamida en la población de la Comunidad Valenciana.

Tabla 39. Ingesta de acrilamida en la población valenciana ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) según las bases de datos consultadas

Población valenciana	MAGRAMA, 2013		
	Edad	Hombres	Mujeres
	05-14	0,91	0,77
	15-24	0,53	0,54
	25-34	0,49	0,51
	35-44	0,48	0,49
	45-54	0,48	0,46
	55-64	0,49	0,45
	65-74	0,5	0,45
	75 y más	0,51	0,48

(Los datos completos pueden ser consultados en la tabla 48 del anexo)

La población infantil entre 5-14 años de la Comunidad Valenciana presenta una exposición de 0.91 y 0.77 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día para niños y niñas respectivamente. En este caso, las niñas presentan una exposición menor que los niños, al contrario que ocurre con la exposición de la población infantil nacional (0.89 y 0.92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día, respectivamente) utilizando los mismos alimentos para la estimación.

Los niños y niñas valencianas se encuentran en el tercio inferior del intervalo de la estimación realizada por el Comité de Expertos de FAO/OMS (2005) para un consumidor extremo (0.6-3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día) y en la parte más baja de la media europea (0.70-2.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día). Por otro lado, sigue el mismo patrón que la población infantil española: supera la ingesta estimada por

Delgado-Andrade et al., (2012) para los niños entre 11-14 años ($0.80 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) y la estimación de la población infantil francesa ($0.69 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$).

En cuanto a la ingesta estimada para los hombres valencianos, descartando la ingesta en la edad de 15-24 años por no disponer de datos comparativos, se observa que la población de la Comunidad Valenciana ($0.48\text{-}0.51 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) es equiparable a la población masculina española en su conjunto ($0.47\text{-}0.50 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$), a la ingesta calculada por Delgado-Andrade et al (2012) para la población adulta española ($0.53 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$), a la población francesa ($0.50 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) y ligeramente superior a la dieta occidental calculada en 2012 por Katz et al ($0.44 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$). Asimismo, se encuentra en el límite inferior del intervalo estimado por Comité de Expertos FAO/OMS (2005) para un consumidor medio ($0.3\text{-}2.0 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) y del intervalo estimado por EFSA (2011) para la población adulta europea ($0.31\text{-}1.1 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$).

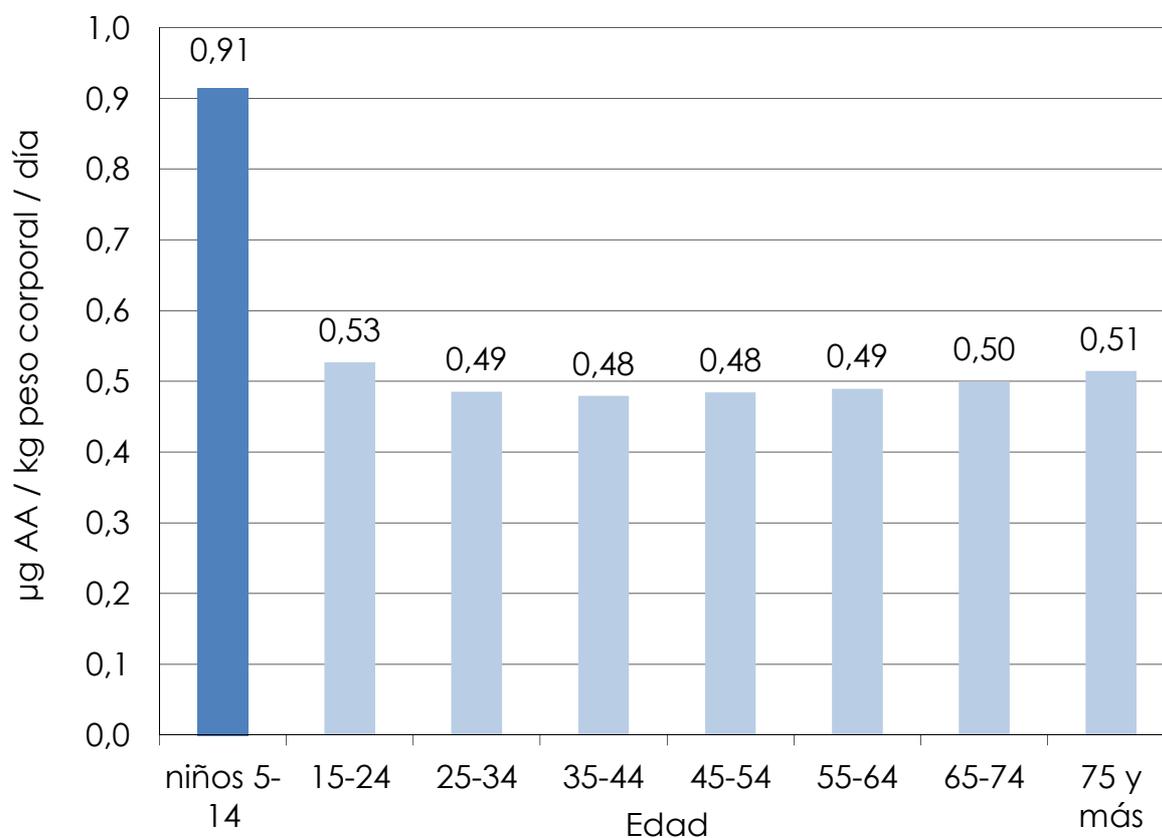


Figura 23. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de hombres valencianos (MAGRAMA, 2013)

Las mujeres valencianas, con una exposición entre 0.45-0.51 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$, se encuentran ligeramente por debajo de las mujeres españolas 0.53-0.60 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$ y siguen por tanto el mismo patrón que éstas en relación al resto de estimaciones. Respecto a la estimación europea publicada por EFSA (2011), se encuentran en el rango inferior del intervalo (0.31-1.1 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$). Hombres y mujeres adultas valencianos presentan una exposición a acrilamida muy similar.

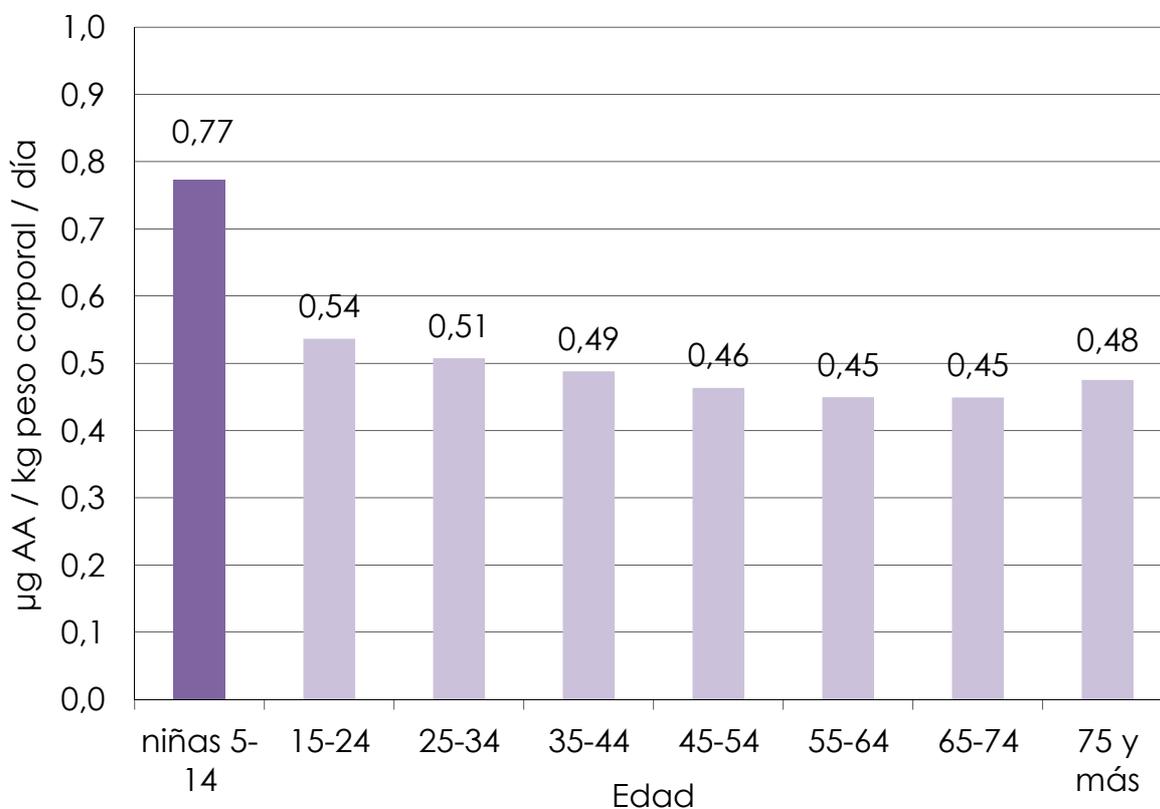


Figura 24. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$) de mujeres valencianas (MAGRAMA, 2013)

De nuevo, el grupo de edad con mayor exposición a acrilamida, tanto en hombres como en mujeres (figuras 23 y 24) lo constituye la población infantil entre 5-14 años. Tanto los niños como las niñas valencianas (0.91 y 0.77 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$, respectivamente) presentan una ingesta en el límite inferior de la exposición publicada por EFSA (2011 para esta población (0.70-2.05 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$).

4.5 Caracterización del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida en España

La presencia de acrilamida en los alimentos representa un problema de salud pública particular, ya que prácticamente todo el mundo está expuesto a este componente a través de su dieta habitual.

El establecimiento del riesgo potencial sobre la salud humana de sustancias genotóxicas y cancerígenas es un asunto complicado para la comunidad científica y las autoridades.

La mayoría de los resultados de los estudios epidemiológicos sobre acrilamida y cáncer no presentan asociación significativa (Mucci et al., 2003; Mucci et al., 2006 ; Pelucchi et al., 2006 ; Hogervorst et al., 2008 ; Wilson et al., 2009a y 2009b ; Larsson et al., 2009 ; McGlynn et al., 2012 ; Obon-Santacana et al., 2013). No obstante es difícil interpretar estos resultados negativos en la evaluación del riesgo puesto que la significación estadística es insuficiente para detectar posibles efectos producidos por dosis bajas. Además, existen limitaciones que aumentan la incertidumbre de los resultados.

A pesar de todo ello, algunos estudios epidemiológicos han hallado asociaciones significativas con algunos tipos de cáncer, particularmente de endometrio y de ovario (Hogervorst et al., 2007 ; Pedersen et al., 2010 ; Bongers et al., 2012 ; Obon-Santacana et al., 2014 ; Lujan-Barroso et al., 2014).

En cambio, los resultados obtenidos de estudios realizados en modelos animales proporcionan información respecto de la toxicidad de acrilamida, particularmente sobre su carcinogénesis, mutagénesis, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y durante el embarazo, inmunotoxicidad, y neurotoxicidad, así como de su relación con algunos tipos de cáncer (mama, ovario, glándula de Harder, pulmón y piel (Hashimoto & Tanil, 1985 ; Johnson et al., 1986 ; Russell et al., 1991 ; Hoorn et al., 1993 ; Segerbäck et al., 1995 ; Ma et al., 2008 ; Ma et al., 2008 ; Cao et al., 2008 ; Zhang et al., 2008 ; Baum et al., 2008 ; Wolf et al., 2008 ; Recio et al., 2010 ; Mei et al., 2010 ; Ghanayem et al., 2010 ; Yener et al., 2013 ; Beland et al., 2013 ; Ehlers et al., 2013).

No obstante, los estudios toxicológicos en modelos animales se han realizado con dosis que superan varios miles de veces la concentración en el alimento para poder alcanzar la sensibilidad suficiente en los efectos. La extrapolación de los efectos adversos detectados en los modelos animales a los seres humanos es un interrogante dada la gran diferencia en la dosis de exposición (FAO/OMS, 2005).

La caracterización del riesgo se concentra en cuatro enfoques diferentes (Barlow et al., 2006 ; Quesada, 2009):

- (a) ALARA (as low as reasonably achievable, tan bajo como sea razonablemente posible)
- (b) Extrapolación de dosis bajas de ensayos de carcinogenicidad en roedores
- (c) Umbral de preocupación toxicológica (TTC)
- (d) Margen de Exposición (MOE)

Para caracterizar el riesgo es necesario tener en cuenta las consideraciones anteriores, el resultado general será una estimación de la probabilidad de aparición de los efectos adversos de acrilamida en la población. A continuación se realiza la caracterización de acrilamida a través de cada uno de los enfoques planteados:

ALARA

Consiste en reducir la exposición a un nivel tan bajo como sea razonablemente posible.

Se puede afirmar que acrilamida se encuentra en bajas concentraciones en los alimentos transformados a altas temperaturas, no obstante, la comunidad científica y la industria se encuentran en la búsqueda de estrategias para reducir el contenido actual de acrilamida.

Dado que acrilamida presenta carcinogenicidad y genotoxicidad, este enfoque sólo será útil para gestionar el riesgo si se consigue un nivel tan reducido que pueda considerarse insignificante para la población.

Umbral de preocupación toxicológica (TTC):

El enfoque TTC (Threshold of Toxicological Concern) se utiliza para sustancias genotóxicas y para las que no disponen de datos adecuados de dosis-respuesta en relación al cáncer. Se aplica cuando los datos biológicos son escasos pero la estructura química de la sustancia se conoce y existen buenos datos de exposición.

Generalmente en toxicología se establecen dosis umbrales para los efectos adversos excepto para los tóxicos carcinogénicos ya que para ellos no existe ninguna dosis inocua (Quesada, 2009 ; Erkekoğlu et al., 2010). Algunos de ellos, como es el caso de acrilamida, son genotóxicos porque inducen alteraciones genéticas en las células somáticas mediante la activación de la oncogénesis o la inactivación de los genes encargados de la supresión del proceso cancerígeno.

Cuando se trata de un genotóxico que no pertenece a un grupo identificado como carcinógeno genotóxico más potente, se considera que exposiciones por debajo de 0,15 µg/día (o 0,0025 µg/kg pc/día) son de riesgo insignificante (Quesada, 2009). En la tabla 40 se informa sobre los resultados de exposición alimentaria calculados en el presente estudio, escogiendo el escenario de mayor exposición en todos los casos. Según estos datos, la exposición alimentaria de la población española y valenciana superan en 212-368 veces el valor de riesgo insignificante planteado por el enfoque TTC.

Tabla 40. Exposición alimentaria a acrilamida (µg/kg pc/día)

	HOMBRES		MUJERES	
	Adultos	Infantil	Adultos	Infantil
Población española	0.67	0.89	0.83	0.92
Población valenciana	0.53	0.91	0.54	0.77

Aunque en algunos casos es posible establecer límites máximos de residuos (LMR) para los contaminantes alimentarios, es importante contemplar las

variaciones en la concentración ya que puede variar durante el almacenamiento del producto a lo largo de la cadena alimentaria como ocurre durante el almacenamiento del café, en el cual acrilamida se degrada parcialmente. Como el hecho de establecer un límite conlleva muchas consecuencias, es importante tener en cuenta las consideraciones técnicas para la industria y las consecuencias económicas que de ello se derivarían (FAO/OMS, 1995).

En el caso de los carcinógenos genotóxicos como acrilamida, los métodos basados en el concepto de umbral no son apropiados porque se admite en general que el riesgo está presente a cualquier dosis (FAO/OMS, 1995).

Extrapolación de dosis bajas de ensayos de carcinogenicidad en roedores

Con el objeto de poder comparar la exposición humana con los niveles obtenidos en los estudios con animales, las dosis deben extrapolarse a niveles muy inferiores. Irremediablemente, esta extrapolación entraña incertidumbre ya que la naturaleza del peligro puede variar en función de la dosis así como la capacidad de detoxificación de cada uno de los organismos o su metabolismo intrínseco, que a su vez también puede ser diferente en función de la dosis (Barlow, 2006).

Este enfoque no puede aplicarse en el caso de acrilamida.

Margen de Exposición (MOE)

Tal y como se define en el glosario de términos toxicológicos de la Asociación Española de Toxicología, el MOE es la "relación entre el nivel sin efecto adverso observable y la dosis o concentración teórica o estimada".

Generalmente se utiliza el NOAEL o BMDL10a partir de estudios experimentales como dato de dosis-respuesta y la exposición humana estimada como concentración.

Puesto que se trata de una relación, es un número adimensional. En 2012, EFSA llegó a la conclusión de que un MOE de 10.000 o superior, basado en un BMDL10, es un valor que indica poca preocupación desde el punto de vista sanitario. Se justifica el valor porque se aplica una diferencia de 100 para las diferencias entre la especie del modelo animal y la variabilidad humana, y se aplica otra diferencia de 100 veces más por la incertidumbre de la variabilidad humana en el control del ciclo celular y la reparación del ADN (EFSA, 2012).

Cuanto menor es el MOE, mayor potencial de riesgo para la salud tiene la sustancia y, en consecuencia, mayor importancia debe prestarse. Es decir, el enfoque del MOE indica el nivel de importancia que debe asignarse a una determinada sustancia y sirve para ayudar en el establecimiento de prioridades para la implementación de medidas de protección de la salud pública (EFSA, 2012).

En 2005, tres instituciones organizaron una conferencia internacional al objeto de establecer cuáles eran las mejores estrategias para caracterizar un riesgo carcinógeno genotóxico (EFSA, OMS e ILSI Europa) (Barlow et al., 2006). Hubo consenso en que el MOE es el método más adecuado puesto que se basa tanto en datos dosis-respuesta de modelos animales no extrapolados como en la exposición humana. Además, no da una estimación numérica del riesgo que pueda ser confundida con una cuantificación del riesgo real (FAO/OMS, 64ª reunión, 2005).

En las evaluaciones del riesgo publicadas sobre acrilamida tanto a nivel internacional (JECFA), como a nivel europeo (EFSA) se utiliza el enfoque del MOE a la espera de disponer de resultados de toxicidad a largo plazo sobre carcinogénesis y neurotoxicidad para poder establecer, en su caso, un valor de referencia toxicológico

El enfoque MOE ofrece las siguientes ventajas (EFSA, 2012):

- Se trata de un enfoque pragmático y puede ser explicado y comprendido de una manera transparente.
- Sólo considera la incertidumbre de los datos de toxicidad y de la exposición, no tiene que considerar las incertidumbres asociadas a la selección y el uso de un modelo matemático para la extrapolación de bajas dosis.
- se puede calcular un MOE para diferentes grupos de la población con diferentes exposiciones.
- Se puede utilizar para comparar sustancias y para comparar el riesgo relativo de exposición a una misma sustancia a través de diferentes rutas.

No obstante el enfoque MOE también presenta limitaciones:

- Facilita un valor numérico (una relación), pero, en contraste con otros enfoques, no proporciona una estimación cuantitativa del riesgo. La naturaleza abstracta de una relación puede ser difícil de comprender.
- Como en el resto de enfoques, el MOE siempre debe ir acompañado de una explicación que facilite su interpretación y que proporcione la perspectiva y el contexto adecuados.

- No proporciona una herramienta para la realización de evaluaciones de riesgo / beneficio o riesgo / coste.

En la tabla 41 se presentan los márgenes de exposición publicados para diversas sustancias manifiestamente preocupantes para la salud pública. Respecto a las aflatoxinas, acrilamida presenta un MOE muy inferior, hecho que pone de relevancia la necesidad de continuar con la investigación sobre esta sustancia.

Tabla 41. *Márgenes de Exposición para distintas sustancias cancerígenas*

Sustancia	MOE	Referencia
Formaldehído (trabajadores expuestos durante su producción)	2	Siegal et al., 1983
Acrilamida (altos consumidores)	75	Comité Mixto FAO/OMS 2005
Acrilamida (población general)	300	Comité Mixto FAO/OMS 2005
Aflatoxinas	1000	U.S. FDA 1992

Para el cálculo del MOE de acrilamida en 2005, el Comité Mixto FAO/OMS (JECFA) seleccionó el dato más sensible de carcinogenicidad obtenido de estudios animales (0.30 mg/kg pc/día). Para el consumo de acrilamida se seleccionaron dos valores, un consumo de 0.001 µg/kg pc/día para la población en general y de 0.004 µg/kg pc/día para altos consumidores. Los datos fueron corroborados en 2010 por el mismo Comité y se exponen en la tabla 42.

Tabla 42. Margen de Exposición (MOE) de acrilamida a nivel internacional (FAO/OMS, 2010)

Efecto	NOAEL o BMDL ₁₀ (mg/kg pc/día)	MOE para	
		Exposición alimentaria media	Exposición alimentaria alta
Cambios morfológicos en nervios de ratas	0.2 (NOAEL)	200	50
Tumores mamarios en ratas	0.31 (BMDL ₁₀)	310	78
Tumores en glándula de Harder de ratones	0.18 (BMDL ₁₀)	180	45

Exposición alimentaria media: 0.001 µg/kg pc/día

Exposición alimentaria alta: 0.004 µg/kg pc/día

BMDL₁₀, límite inferior de la dosis de referencia para una respuesta del 10%

NOAEL, nivel sin efecto adverso observable

Tal y como se observa en la evolución del cálculo de los MOE, cada dato es inferior al anterior, principalmente para altos consumidores.

Expuestas las características que presenta este enfoque a continuación se presenta el resultado del cálculo del margen de exposición en la población española y valenciana. Para ello, han sido seleccionados los datos más desfavorables de ingesta (tabla 40) y se han utilizado los datos de dosis-respuesta (NOAEL o BMDL₁₀) aceptados por el Comité JECFA (FAO/OMS. Comité JECFA, 2010).

Tabla 43. Margen de Exposición (MOE) de acrilamida en la población española y valenciana

Efecto	NOAEL o BMDL ₁₀ (mg/kg pc/día)	MOE población adulta		MOE población infantil	
		España	C. Val.	España	C. Val.
Cambios morfológicos en nervios de ratas	0.2 (NOAEL)	241	370	217	220
Tumores mamarios en ratas	0.31 (BMDL ₁₀)	373	574	337	341
Tumores en glándula de Harder de ratones	0.18 (BMDL ₁₀)	217	333	196	198

	Datos más desfavorables de ingesta para el cálculo del MOE	
	España	Comunidad Valenciana
Población adulta	0.83 µg/kg pc/día 25-34 años	0.51 µg/kg pc/día 75 y más años
Población infantil	0.92 µg/kg pc/día 5-14 años	0.91 µg/kg pc/día 5-14 años

El resultado del MOE de acrilamida calculado para la población adulta española es ligeramente superior al dato calculado por JECFA en 2010 para una exposición alimentaria media en relación a la neurotoxicidad (200), a los tumores mamarios (310) y tumores en la glándula de Harder de ratones (180). Todos ellos están muy lejos del valor establecido por EFSA como no preocupante para la salud pública, 10.000 (EFSA, 2012). La población adulta valenciana tiene valores de MOE superiores a la población española y a la población internacional evaluada por JECFA (2010) por lo que el riesgo es ligeramente inferior a ambas poblaciones.

En cuanto al MOE calculado para la población infantil, los márgenes de exposición para la población española y valenciana son prácticamente idénticos, y en relación con la población internacional con exposición alta calculada por JECFA en 2010 se observan unos MOEs superiores, por lo que el riesgo que presentan es inferior al riesgo internacional. Sin embargo, los valores siguen siendo extremadamente inferiores al establecido como no preocupante desde el punto de vista sanitario (10.000).

No obstante, además de las incertidumbres debidas a la extrapolación del dato de dosis-respuesta a humanos y las posibles diferencias en la sensibilidad específica a acrilamida en la especie humana y en ratas o ratones, el cálculo de los datos adolece de otras incertidumbres:

- las incertidumbres inherentes a los datos de consumo de alimentos (consumo per cápita y asociación de alimentos).
- las incertidumbres relacionadas con el cálculo del contenido de acrilamida en los alimentos (obtención de medias en grupos de alimentos).

Cabe destacar que la ingestión no es la única vía de exposición a acrilamida, también existe la vía inhalatoria a través del humo de tabaco (primario o secundario) y en cierta medida la exposición ocupacional, aunque esta última afecta relativamente a poca población en comparación con las otras dos vías (IARC, 1994 ; Moreno Navarro et al. 2007).

Por todo ello, el MOE no puede ser el componente principal en la toma de decisiones de la gestión del riesgo de acrilamida, sino un componente más en el contexto de datos e informaciones.

El artículo 7 del Reglamento (CE) nº 178/2002 por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria versa sobre el **Principio de cautela**:

“1. En circunstancias específicas, cuando, tras haber evaluado la información disponible, se observe la posibilidad de que haya efectos nocivos para la salud, pero siga existiendo incertidumbre científica, podrán adoptarse medidas provisionales de gestión del riesgo para asegurar el nivel elevado de protección de la salud por el que ha optado la Comunidad, en espera de disponer de información científica adicional que permita una determinación del riesgo más exhaustiva.”

Este es el principio que se aplica y debe continuar aplicándose por el momento en el caso de acrilamida hasta que los avances científicos aporten datos más contundentes sobre su toxicidad en el ser humano.

CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

Tras el análisis de la información publicada y en cumplimiento de los objetivos planteados en la presente investigación, las conclusiones son:

1. Los grupos de alimentos que más contribuyen a la ingesta de acrilamida son el pan, el pan tostado, las galletas, las patatas críps y los cereales de desayuno, seguidos del café tostado.
2. Según la estimación de ingesta de la población española, las mujeres tienen una exposición ligeramente superior a la de los hombres, posiblemente debido a su menor peso corporal. La ingesta en la población valenciana es inferior a la estimada para la población española.
3. La población con mayor exposición a acrilamida, tanto en hombres como en mujeres de España y Comunidad Valenciana es la población infantil entre 5-14 años, probablemente debido a su peso medio inferior y al mayor consumo de alimentos con alto contenido en acrilamida en especial galletas, pan y patatas críps.
4. La población española femenina prácticamente duplica la exposición alimentaria estimada por el Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición para mujeres de España, Grecia e Italia. Es posible que la discrepancia encuentre su explicación en el desfase de la toma de datos (15 años) o en el uso de diferentes bases de datos para asignar el contenido de acrilamida en los alimentos utilizados para el cálculo de la ingesta.

5. Respecto a estimaciones globales, la exposición alimentaria a acrilamida de la población adulta española y valenciana calculada en esta tesis se encuentra en la media europea (2011) y dentro del intervalo publicado en 2005 por el Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud.
6. El riesgo de neurotoxicidad por acrilamida evaluado mediante el Margen de Exposición de la población adulta española y valenciana es similar al publicado en 2010 por el Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud. El riesgo de tumores mamarios por acrilamida evaluado para la población adulta española a través del Margen de Exposición es similar al publicado por el Comité en 2010, en cambio, la población adulta valenciana presenta un riesgo menor.
7. La población infantil española y valenciana presentan un riesgo de neurotoxicidad evaluado mediante el Margen de Exposición 4 veces menor respecto al publicado en 2010 para los altos consumidores por el Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud.
8. En tanto no se obtengan más datos sobre la toxicidad de acrilamida en el ser humano, es conveniente que las autoridades divulguen la información necesaria para mitigar su formación y consumo, tanto entre los consumidores como en el sector productivo.

9. La industria alimentaria debe incluir el factor de peligro acrilamida en su sistema de autocontrol basado en el análisis de peligros y puntos de control crítico para conseguir una tendencia a la reducción del contenido de acrilamida en los alimentos, principalmente las industrias alimentarias productoras de los grupos de alimentos que más contribuyen a la ingesta diaria de acrilamida.

10. Por el momento, la única recomendación para mitigar la exposición a acrilamida es seguir una dieta equilibrada y saludable, evitando el consumo de productos a base de cereales demasiado tostados, ya que no hay evidencia científica suficiente sobre las cantidades de acrilamida que ampare una restricción de consumo de productos alimenticios en particular.

11. Las investigaciones deben continuar con estudios epidemiológicos específicamente diseñados para confirmar o refutar la relación entre la exposición alimentaria a acrilamida y el riesgo de cáncer. El reporte de datos debe ser mantenido en el tiempo para evaluar la ingesta de acrilamida a medio y largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AECOSAN. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad y Consumo. (2011). Datos de consumo. Consultada en diciembre de 2014. Disponible en: http://www.aesan.mspsi.gob.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/datos_consumo/ENIDE.pdf
- AECOSAN. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad y Consumo. (2011). Evaluación Nutricional de la Dieta Española I (ENIDE). Energía y Macronutrientes. 36. Consultada en diciembre de 2014. Disponible en: http://aesan.mssi.gob.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/estudios_evaluacion_nutricional/valoracion_nutricional_enide_macronutrientes.pdf
- Akilloğlu, H. Gül, and Gökmen, V. (2014). Mitigation of acrylamide and hydroxymethyl furfural in instant coffee by yeast fermentation. Elsevier. Food Research International. 61. 252-256.
- Albishri, H.M. and Deia Abd El-Hady. (2014). Eco-friendly ionic liquid based ultrasonic assisted selective extraction coupled with a simple liquid chromatography for the reliable determination of acrylamide in food samples. Elsevier. Talanta. 118. 129-136.
- Allam, A. A. A. El-Ghareeb, M. Abdul-Hamid, A. Baikry, and M. I. Sabri. (2011). Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: Biochemical and morphological studies. Toxicology and industrial health. 27. 291-306.
- Anese, M. B. Quarta, M. Foschia, and R. Bortolomeazzi. (2009). Effect of low-temperature long-time pre-treatment of wheat on acrylamide concentration in short dough biscuits. Molecular Nutrition and Food Research. 53. 1526-1531.
- Anese, M. Nicoli, M. C. Verardo, g. Munari, M. Mirolo, M. and Bortolomeazzi, R. (2014). Effect of vacuum roasting on acrylamide

- formation and reduction in coffee beans. Elsevier. *Food Chemistry*. 145. 168-172.
- Anese, M., Manzocco, L., Calligaris, S. et al. (2013) Industrially Applicable Strategies for Mitigating Acrylamide, Furan, and 5-Hydroxymethylfurfural in Food. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 61 (43). 10209-10214
 - Anese, M., Suman M., and Nicoli M. C. (2010). Acrylamide removal from heated foods. Elsevier. *Food Chemistry*. 119. 791-794.
 - Ariseto, A.P., de Figueiredo Toledo, M.C., Govaert Y., van Loco J., Fraselle S., Degroot J.M., and Rosseto Caroba D.C. (2009). Contribution of selected foods to acrylamide intake by a population of Brazilian adolescents. Elsevier. *LWT-Food Science and Technology*. 42. 207-211.
 - Arvanitoyannis, I.S. and Niki D. (2014). Acrylamide: Formation, Occurrence in Food Products, Detection Methods, and Legislation. Taylor & Francis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 54. 708-733.
 - Ayvaz, H. and Rodríguez-Saona, L. (2014). Application of Handheld and Portable Spectrometers for Screening Acrylamide Content in Commercial Potato Chips. Elsevier. *Food Chemistry*. 174. 154-162.
 - Bandarra, S., Fernandes A. S., Magro I., Guerreiro P. S., Pingarilho M., Churchwell M. I., Gil O. M., Batinic-Haberle I., Goncalves S., Rueff J., Miranda J. P., Marques M. M., Beland F. A., Castro M., Gaspar J. F., and Oliveira N. G. (2013). Mechanistic insights into the cytotoxicity and genotoxicity induced by glycidamide in human mammary cells. *Mutagenesis*. 28. 721-729. 10.1093/mutage/get052 [doi].
 - Barlow, S. Renwick AG, Kleiner J. Bridges JW, Busk L. Dybing E. Edler L. Eisenbrand G. Fink-Gremmels J. and Knaap A. (2006). Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic: Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. Elsevier. *Food and Chemical Toxicology*. 44. 1636-1650.
 - Bartkiene, E. I. Jakobsone, G. Juodeikiene, D. Vidmantiene, I. Pugajeva, and V. Bartkevics. (2013). Study on the reduction of acrylamide in mixed rye bread by fermentation with bacteriocin-like inhibitory substances

producing lactic acid bacteria in combination with *Aspergillus niger* glucoamylase. *Food Control*. 30. 35-40.

- Bartkiene, E. Jakobsone I. Pugajeva I. Bartkevics V. Vidmantiene D. and Juodeikiene G. (2014). Influence of the addition of *Helianthus tuberosus* L. fermented with different lactobacilli on acrylamide content in biscuits. Wiley Online Library. *International Journal of Food Science & Technology*.
- Beland, F.A. Mellick P.W. Olson G.R. Mendoza M.C.B. Marques M. M. and Doerge D.R. (2013). Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F (1) mice and F344/N rats from a 2 year drinking water exposure. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 51. 149-159.
- Bermudo, E. Moyano E. Puignou L. and Galceran MT. (2006). Determination of acrylamide in foodstuffs by liquid chromatography ion-trap tandem mass-spectrometry using an improved clean-up procedure. Elsevier. *Analytica Chimica Acta*. 559. 207-214.
- Bjellaas, T. H. B. A. Olstorn, G. Becher, J. Alexander, S. H. Knutsen, and J. E. Paulsen. (2007). Urinary metabolites as biomarkers of acrylamide exposure in mice following dietary crisp bread administration or subcutaneous injection. *Toxicological Sciences*. 100 (2). 374–380.
- Blom, H. Baardseth P. Sundt T. W. and Slinde E. (2009). Lactic acid fermentation reduces acrylamide formed during production of fried potato products. *Aspects of Applied Biology*. 97. 67-74.
- Bongers, M.L. Janneke G. F. Hogervorst, Schouten L.J. Goldbohm R.A. Schouten H.C. and van den Brandt P.A. (2012). Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *PloS one*. 7(6).0038016.
- Cengiz, M.F. and Gündüz C.P. (2014). An eco-friendly, quick and cost effective method for the quantification of acrylamide in cereal based baby foods. Wiley Online Library. *Journal of the science of food and agriculture*.94. 2534–2540.

Referencias bibliográficas

- Cengiz, M.F., and Gündüz C.P.B. (2013). Acrylamide exposure among Turkish toddlers from selected cereal-based baby food samples. Elsevier. Food and Chemical Toxicology. 60. 514-519.
- Chen, Y. H. Xia E. Q. Xu X. R. Ling W. Li H. S. Wu S. Deng G. F. Zou Z. F. Zhou J. and Li H. B. (2012). Evaluation of acrylamide in food from China by a LC/MS/MS method. International Journal of Environmental Research and Public Health. 9(11). 4150-4158.
- Claus, A. Mongili M. Weisz G. Schieber A. and Carle R. (2008). Impact of formulation and technological factors on the acrylamide content of wheat bread and bread rolls. Journal of cereal science. 47. 546-554.
- Codex Alimentarius FAO/OMS (1969). Principios Generales de Higiene de los Alimentos. CAC/RCP 1-1969
- Codex Alimentarius FAO/OMS (2004). Documento de Debate sobre Acrilamida. 36ª reunión. Rotterdam, Países Bajos Ed. 18.
- Codex Alimentarius FAO/OMS. (2007). Análisis de riesgos relativos a la inocuidad de los alimentos. ISSN 1014-2916.
- Codex Alimentarius FAO/OMS. (2007). Principios prácticos sobre el análisis de riesgos para la inocuidad de los alimentos aplicables por los gobiernos. CAC/GL 62-2007 Ed. 5.
- Codex Alimentarius FAO/OMS. (2009). Contenido de acrilamida en los alimentos. CAC/RCP 67-2009.
- Codex Alimentarius FAO/OMS. Comité del Codex sobre Contaminantes Alimentarios (CCCCF) (2011). 5ª reunión. La Haya (Países Bajos).
- Comisión Europea (2003). Proyecto HEATOX. Consultada en febrero de 2015. Disponible en: http://ec.europa.eu/research/biosociety/inco/projects/0053_en.html
- Comisión Europea (2007). Recomendación de la Comisión de 3 de mayo de 2007 relativa al control de los niveles de acrilamida en los alimentos (2007/331/CE). DO L 123; p 33-40; 12 de mayo de 2007.

-
- Comisión Europea (2010). Recomendación de la Comisión de 2 de junio de 2010 relativa al control de los niveles de acrilamida en los alimentos (2010/307/UE). DO L 137; p 4-10; 03 de junio de 2010
 - Comisión Europea (2011). Recomendación de la Comisión de 10 de enero de 2011 relativa las investigaciones de los niveles de acrilamida en los alimentos. Consultada en mayo de 2013. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/recommendation_10012011_acrylamide_food_en.pdf
 - Comisión Europea (2011). Reglamento (UE) N° 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 012/1; p 1/89; 15 de enero de 2011.
 - Comisión Europea (2013). Recomendación de la Comisión de 8 de noviembre de 2013 relativa al control de los niveles de acrilamida en los alimentos (2013/647/UE). DO L 301; p 15-17; 12 de noviembre de 2013
 - Consejo Europeo. (1998). Directiva 98/83/CE del Consejo, de 3 de noviembre de 1998, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. CELEX-EUR Official Journal. DO L 330. 32-54.
 - Curtis, T. Y. Powers S. Balagiannis J. Elmore D. Mottram J. S. Parry D. S. Rakszegi M. A. J. Bedoe M. Shewry Z. P. R. and Halford N. G. (2010). Free amino acids and sugars in rye grain: implications for acrylamide formation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 58(3). 10. 1959–1969
 - Curtis, T.Y. Postles J. and Halford N.G. (2014). Reducing the potential for processing contaminant formation in cereal products. Elsevier. *Journal of cereal science*. 59. 382-392.
 - Das, A.B.; Srivastav, P.P. (2012). Acrylamide in snack foods. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 22(3). 163-169
 - Dearfield, K. L. Douglas G. R. Ehling U. H. Moore M. M. Segal G. A. and Brusick D.J. (1995). Acrylamide - a Review of its Genotoxicity and an Assessment of Heritable Genetic Risk. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 330(1-2). 71-99.

- Delgado, R.M. Luna-Bárcenas G. Arámbula-Villa G. Azuara E. López-Peréa P. and Salazar R. (2014). Effect of water activity in tortilla and its relationship on the acrylamide content after frying. Elsevier. *Journal of Food Engineering*. 143. 1-7.
- Delgado-Andrade, C. Mesías M. Morales F.J. Seiquer I. and Navarro M. P. (2012). Assessment of acrylamide intake of Spanish boys aged 11–14 years consuming a traditional and balanced diet. *LWT - Food Science and Technology*. 46. 16-22.
- Demirok, E. and Kolsarıcı N. (2014). Effect of green tea extract and microwave pre-cooking on the formation of acrylamide in fried chicken drumsticks and chicken wings. Elsevier. *Food Research International*. 63. 290-298.
- Dorne, JLCM, Bordajandi LR, Amzal B., Ferrari P., and Verger P. (2009). Combining analytical techniques, exposure assessment and biological effects for risk assessment of chemicals in food. Elsevier. *Trends in Analytical Chemistry*. 28. 695-707.
- Duarte-Salles, T. Stedingk H. Granum B. Gutzkow K. B. Rydberg P. Tornqvist M. Mendez M. A. Brunborg G. Brantsaeter A. L. Meltzer H. M. Alexander J. and Haugen M. (2013). Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results from the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Environmental health perspectives*. 121. 374.
- Dybing, E., Farmer PB, Andersen M., Fennell TR, Lalljie SPD, Müller DJG, Olin S., Petersen BJ, Schlatter J., and Scholz G. (2005). Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. Elsevier. *Food and Chemical Toxicology*. 43. 365-410.
- ECHA. European Chemicals Agency. Consultada en febrero de 2015. Disponible en: http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7cd071-afce-3ea8-e044-00144f67d249/AGGR-b84a4d79-5d1c-42da-b87f-29c9c66fd940_DISS-9c7cd071-afce-3ea8-e044-00144f67d249.html#L-79fee500-b5ee-330f-b9d0-3f0dbd8832d8

-
- EFSA. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2014). Public consultation on the draft Scientific Opinion on acrylamide in food. Consultada en agosto de 2014. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultationsclosed/call/140701.htm>
 - EFSA. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Committee (2005). A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. Request No EFSA-Q-2004-020
 - EFSA. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Committee (2012). Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed
 - EFSA. European Food Safety Authority (2009). Results on the monitoring of acrylamide levels in food. EFSA Scientific Report (2009) 285, 1-26. 26 pp. Consultado en mayo de 2013. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/285r.pdf>
 - EFSA. European Food Safety Authority (2010). Results on acrylamide levels in food from monitoring year 2008. EFSA Journal 2010; 8(5):1599. 38 pp. Consultado en mayo de 2013. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/1599.pdf>
 - EFSA. European Food Safety Authority (2011). Report of EFSA results on acrylamide levels in food from monitoring years 2007- 2009 and exposure assessment. EFSA Journal 2011;9(4):2133. 48 pp. Consultado en mayo de 2013. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/it/search/doc/2133.pdf>
 - EFSA. European Food Safety Authority (2012). Scientific Report of EFSA, Update on acrylamide levels in food from monitoring years 2007 to 2010. EFSA Journal 2012;10(10):2938. 38 pp. Consultado en mayo de 2013. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2938.pdf>
 - EFSA. European Food Safety Authority (2012). Scientific Report of EFSA, Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities¹ which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. EFSA Journal

- 2012;10(3):2578. Consultado en noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/it/search/doc/2578.pdf>
- Ehlers, A., Lenze D., Broll H., Zagon J., Hummel M., and Lampen A. (2013). Dose dependent molecular effects of acrylamide and glycidamide in human cancer cell lines and human primary hepatocytes. Elsevier. Toxicology letters. 217. 111-120.
 - Erkekoğlu, P. and Baydar T. (2010). Toxicity of acrylamide and evaluation of its exposure in baby foods. Cambridge Univ Press. Nutrition research reviews. 23. 323-333.
 - Erkekoğlu, P. and Baydar T. (2014). Acrylamide neurotoxicity. Maney Publishing. Nutritional Neuroscience. 17. 49-57.
 - European Journal of Cancer Prevention. 21 (4). 375-386.
 - EUFIC. European Food Information Council. Consejo Europeo sobre Información Alimentaria (2014). Consultada en septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.eufic.org/>
 - FAO/OMS (1995). Aplicación del análisis de riesgos a cuestiones de normas alimentarias. Consultada en diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/008/ae922s/ae922s00.htm>
 - FAO/OMS (2002). Informe de la Consulta Conjunta de FAO/OMS. Health implications of acrylamide in food. ISBN 92 4 356218 5.
 - FAO/OMS (2005). Aplicación de la comunicación de riesgos a las normas alimentarias y a las cuestiones relacionadas con la inocuidad de los alimentos. Estudio FAO alimentación y nutrición 70. ISBN 92-5-304260-5
 - FAO/OMS (2010). Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). Evaluación toxicológica de contaminantes en alimentos. Consultada en noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/summary-reports/es/>
 - FAO/WHO (2005). Joint expert committee on food additives. 64th meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

- Food Drink Europe (2013). Anteriormente CIAA. Confederation of the Food and Drink Industry. Acrylamide Toolbox, Caja de Herramientas para Acrilamida. Primera publicación en 2005. Última actualización 2013. Consultada en junio de 2014. Disponible en: http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideToolbox_2013.pdf
- Freisling, H. Moskal A. and Ferrari P. et al., (2012). Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition differs greatly according to geographical region. *European Journal of Nutrition*. 52. 1369.
- Freisling, H. Moskal A. Ferrari P. Nicolas G. Knaze V. Clavel-Chapelon F. Boutron-Ruault M.C. Nailler L. Teucher B. and Grote V. A. (2013). Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. Springer. *European journal of nutrition*. 52. 1369-1380.
- Friedberg E. C., Walker G.C., Siede W. and Wood R. D. (2005). DNA repair and mutagenesis. American Society for Microbiology Press. ISBN 1-55581-319-4
- Friedman, M. (2003). Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. ACS Publications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51. 4504-4526.
- Ghanayem, B. I. Bai R. Kissling G. E. Travlos G. and Hoffler U. (2010). Diet-Induced Obesity in Male Mice Is Associated with Reduced Fertility and Potentiation of Acrylamide-Induced Reproductive Toxicity. *Biology of reproduction*. 82(1). 96–104.
- Halford, N. G. Muttucumaru N. Powers S. J. Gillatt P. N. Hartley L. Elmore J. S. and Mottram D. S. (2012). Concentrations of free amino acids and sugars in nine potato varieties: effects of storage and relationship with acrylamide formation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 60(48). 12044–12055.

- Halford, N.G. Muttucumaru N. Curtis T.Y. and Parry M.A.J. (2007). Genetic and agronomic approaches to decreasing acrylamide precursors in crop plants. Taylor & Francis. Food additives and contaminants. 24. 26-36.
- Halford, N.G., Curtis, T.Y., Muttucumaru, N. et al. (2012). The acrylamide problem: a plant and agronomic science issue. Journal of Experimental Botany. 63(8). 2841-2851.
- Hogervorst, J. G. Bruijn-Geraets D. Schouten L. J. Engeland M. Kok T. M. Goldbohm R. A. Brandt P. A. and Weijnenberg M. P. (2014). Dietary acrylamide intake and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. Carcinogenesis. 35. 1032-1038.
- Hogervorst, J. G. Schouten L. J. Konings E. J. Goldbohm R. A. and Brandt P. A. (2008). Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk. The Journal of nutrition. 138. 2229-2236.
- Hogervorst, J. G. Schouten L. J. Konings E. J. Goldbohm R. A. and Brandt P. A. (2007). A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 16. 2304-2313.
- Hogervorst, J.G.F, Baars B.J. Schouten L.J. Konings E.J.M, R. Goldbohm A. and Brandt, P.A. (2010). The carcinogenicity of dietary acrylamide intake: a comparative discussion of epidemiological and experimental animal research. Informa UK Ltd London, UK. Critical reviews in toxicology. 40. 485-512.
- Hoon, A.J., Custer, L.L., Myhr, B.C., Brusick, D., Gossen, J., Vijg, J. (1993). Detection of chemical mutagens using Muta Mouse: a transgenic mouse model. Oxford University Press. Mutagénesis (1993) 8 (1): 7-10.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1994). Acrylamide. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogen Risk to Humans: Some Industrial Chemicals.
- INSHT. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (2011). Consultada en diciembre de 2012. Disponible en:

<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/0a100/nspn0091.pdf>

- IPCS. International Programme on Chemical Safety and European Commission.
<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/0a100/nspn0091.pdf>.
- Isleroglu, H. Kemerli T. Sakin-Yilmazer M. Guven G. Ozdestan O. Uren A. and Kaymak-Ertekin F. (2012). Effect of Steam Baking on Acrylamide Formation and Browning Kinetics of Cookies. *Journal of Food Science*. 77(10). E257-E263.
- Jin, FANG, Chun Lai LIANG, Xu Dong JIA, and LI Ning. (2014). Immunotoxicity of Acrylamide in Female BALB/c Mice. *Elsevier. Biomedical and Environmental Sciences*. 27. 401-409.
- Kalita, D. and Jayanty S. S. (2013). Reduction of acrylamide formation by vanadium salt in potato French fries and chips. *Food Chemistry*. 138(1). 644-649.
- Katz, J. M. Winter C. K. Buttrey S. E. and Fadel J. G. (2012). Comparison of acrylamide intake from Western and guideline based diets using probabilistic techniques and linear programming. *Food and Chemical Toxicology*. 50(3-4). 877-883.
- Khalil, W.K.B, Ahmed H.H. Aly H.F. and Eshak M.G. (2014) Toxicological Effects of Acrylamide on Testicular Function and Immune Genes Expression Profile in Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 27. 143-151.
- Kienzle, E., Ranz D., Thielen C., Jezussek M., and Schieberle P. (2005). Carry over (transfer) of feed-borne acrylamide into eggs, muscle, serum, and faeces—a pilot study with Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Wiley Online Library. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 89. 79-83.
- Kim, H.T. Shin S. Kim K.B. Seo W.S. Shin J.C. Choi J.H. Weon K.Y. Joo S.H. Jeong S.W. and Shin B.S. (2015). Determination of acrylamide and glycidamide in various biological matrices by liquid chromatography–

- tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. Elsevier. *Talanta*. 131. 46-54. doi:10.1016/j.talanta.2014.07.042
- Knol, J. J., Viklund G.A., Linssen J.P., Sjöholm I. M., Skog K. I., and van Boekel M.A. (2009). Kinetic modeling: A tool to predict the formation of acrylamide in potato crisps. Elsevier. *Food Chemistry*. 113. 103-109.
 - Konings, E.J.M. Hogervorst J.G.F. Van Rooij L. Schouten L.J. Sizoo E.A. Van Egmond H.P. Goldbohm R.A. and van den Brandt P.A. (2010). Validation of a database on acrylamide for use in epidemiological studies. Nature Publishing Group. *European journal of clinical nutrition*. 64. 534-540.
 - Kraus, D., Rokitta D., Fuhr U., and Tomalik-Scharte D. (2013). The role of human cytochrome P450 enzymes in metabolism of acrylamide in vitro. Informa Healthcare USA, Inc. New York. *Toxicology mechanisms and methods*. 23. 346-351.
 - Krska, R., Becalski, A., Braekevelt, E. et al. (2012). Challenges and trends in the determination of selected chemical contaminants and allergens in food. *Analytical And Bioanalytical Chemistry*. 402 (1). 139-162.
 - Kumar, Mohan N.S. Shimray C.A. Indrani D. and Manonmani H.K. (2014). Reduction of Acrylamide Formation in Sweet Bread with L-Asparaginase Treatment. Springer. *Food and Bioprocess Technology*. 7. 741-748.
 - Larsson, S.C. Akesson A. Bergkvist L. and Wolk A. (2009). Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men. Elsevier. *European journal of cancer*. 45. 513-516.
 - Li, D. Chen Y. Zhang Y. Lu B. Jin C. Wu X. and Zhang Y. (2012). Study on Mitigation of Acrylamide Formation in Cookies by 5 Antioxidants. *Journal of Food Science*. 77(11). 60-66.
 - Lim, H.H. and Shin H.S. (2014a). A new derivatization approach with d-cysteine for the sensitive and simple analysis of acrylamide in foods by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Elsevier. *Journal of Chromatography A*. 1361. 117-124.
 - Lim, P.K. Jinap S. Sanny M. Tan C.P. and Khatib A. (2014). The Influence of Deep Frying Using Various Vegetable Oils on Acrylamide Formation in

Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L. Lam) Chips. Wiley Online Library. Journal of Food Science. 79. T115-T121.

- Lin, C.Y. Lin L.Y. Chen T.C. Wen L.L. Chien K.L. Sung F.C. Chen P.C. and Su T.C. (2015). Association between measurements of thyroid function and the acrylamide metabolite N-Acetyl-S-(propionamide)-cysteine in adolescents and young adults. Elsevier. Environmental research. 136. 246-252. doi:10.1016/j.envres.2014.08.043
- Lineback, D.R., Coughlin, J.R., Stadler, R.H. (2012). Acrylamide in Foods: A Review of the Science and Future Considerations. Doyle. Annual Review of Food Science and Technology. 3. 15-35
- Lipworth, L. Sonderman J. S. Tarone R. E. and McLaughlin J. K. (2012). Review of epidemiologic studies of dietary acrylamide intake and the risk of cancer. European Journal of Cancer Prevention. 21(4). 3-20.
- Lipworth, L., Sonderman, J.S., Tarone, R.E., et al. (2012). Review of epidemiologic studies of dietary acrylamide intake and the risk of cancer
- Loaëc, G. Jacolot P. Helou C. Niquet-Léridon C. and Tessier F.J. (2014a). Acrylamide, 5-hydroxymethylfurfural and Nε-carboxymethyl-lysine in coffee substitutes and instant coffees. Taylor & Francis. Food Additives & Contaminants: Part A. 31. 593-604.
- Loaëc, G. Niquet-Léridon C. Henry N. Jacolot P. Volpoet G. Goudemand E. Janssens M. Hance P. Cadalen T. and Hilbert J.L. (2014b). Effects of variety, agronomic factors, and drying on the amount of free asparagine and crude protein in chicory. Correlation with the acrylamide formation during roasting. Elsevier. Food Research International. 31(4). 593-604
- Lopachin, R.M. and Gavin T. (2012). Molecular mechanism of acrylamide neurotoxicity: lessons learned from organic chemistry. Environmental health perspectives. 120(12). 1650–1657.
- Lujan-Barroso, L. González C.A. Slimani N. Obon-Santacana M. Ferrari P. Freisling H. Overvad K. Clavel-Chapelon F. Boutron-Ruault M.C. and Racine A. (2014). Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Springer. Cancer Causes & Control. 25. 639-646.

- MAGRAMA (2013). Base de datos de consumo en hogares. Consultada en diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.magrama.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-y-comercializacion-y-distribucion-alimentaria/panel-de-consumo-alimentario/base-de-datos-de-consumo-en-hogares/consulta10.asp>
- Maier, Andrew; Kohrman-Vincent, Melissa; Hertzberg, Richard; et al. (2012). Critical review of dose-response options for F344 rat mammary tumors for acrylamide - Additional insights based on mode of action. *Food and Chemical Toxicology*. 50(5). 1763-1775.
- Manson, J., Brabec M. J., Buelke J., Carlson G. P., Chapin R. E., Favor J. B., Fischer L. Hattis J., D., Lees P. SJ, and Perreault-Darney S. (2005). NTP-CERHR Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of acrylamide. Wiley Online Library. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 74. 17-113.
- Marchettini, N. Focardi S. Guarnieri M. Guerranti C. and Perra G. (2013). Determination of acrylamide in local and commercial cultivar of potatoes from biological farm. *Food Chemistry*. 136. 1426-1428.
- Marsh, G.M. Lucas L.J. Youk A.O. and Schall L.C. (1999). Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occupational and environmental medicine*. 56. 181-190.
- Masatcioglu, M.T. Gokmen V. Ng P.K.W. and Koksel H. (2014). Effects of formulation, extrusion cooking conditions, and CO2 injection on the formation of acrylamide in corn extrudates. Wiley Online Library. *Journal of the science of food and agriculture*. 94. 2562-2568.
- Masson, L. Muñoz J.R. Romero N. Camilo C. Encina C. Hernández L. Castro J. and Robert P. (2007). Acrylamide in fried potatoes: An updated review. *Grasas y Aceites*. 58(2). 185-193.
- Matthäus, B., and Haase N. U. (2014). Acrylamide—Still a matter of concern for fried potato food?*. Wiley Online Library. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 116. 675-687.

-
- McGlynn, K.A. and Trabert B. (2012). Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. Nature Publishing Group. Nature Reviews Urology. 9. 339-349.
 - Mei, N. McDaniel. P.I, Dobrovolsky V.N. Guo X. Shaddock J.G. Mittelstaedt R.A. Azuma M. Shelton S.D. McGarrity L.J. Doerge D.R. and Heflich R.H. (2010). The genotoxicity of acrylamide and glycidamide in big blue rats. Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology. 115. 412-421.
 - Mestdagh, F., De Wilde T., Fraselle S., Govaert Y., Ooghe W., Degroot J.M., Verhé R., Van Peteghem C., and De Meulenaer B. (2008). Optimization of the blanching process to reduce acrylamide in fried potatoes. Elsevier. LWT-Food Science and Technology. 41. 1648-1654.
 - Miller, MJ, Carter DE, and Sipes IG. (1982). Pharmacokinetics of acrylamide in Fisher-334 rats. Elsevier. Toxicology and applied pharmacology. 63. 36-44.
 - Mizukami, Y. Yoshida M. Isagawa S. Yamazaki K. and Ono H. (2014). Acrylamide in roasted barley grains: presence, correlation with colour, and decrease during storage. Taylor & Francis. Food Additives & Contaminants: Part A. 31(16). 995-1000.
 - Mogol, B.A. and Gökmen V. (2014). Computer vision-based analysis of foods: A non-destructive colour measurement tool to monitor quality and safety. Wiley Online Library. Journal of the science of food and agriculture. 94. 1259-1263.
 - Mogol, B.A. and Gökmen V. (2014). Mitigation of acrylamide and hydroxymethylfurfural in biscuits using a combined partial conventional baking and vacuum post-baking process: Preliminary study at the lab scale. Elsevier. Innovative Food Science & Emerging Technologies. 26. 265-270.
 - Morales, F. J. and Rufián J. A. (2004). Acrilamida ¿un riesgo para la salud del consumidor?. CTC Alimentación. 20. 13-18.
 - Morales, F. J. G. Arribas-Lorenzo, S. Jiménez-Pérez, P. Jiménez Navarro, E. Alarcón Serrano, J. Borge Larrañaga, and Martín Gutiérrez M. J. (2008).

- Actuaciones sobre la presencia de acrilamida en alimentos comercializados en España. Ediciones y Publicaciones Alimentarias, SA. Alimentaria. Mayo-08. 102-109.
- Morales, G. Jimenez, M.O.G. Mendoza M.R. and Beristain C.I. (2014). Effect of natural extracts on the formation of acrylamide in fried potatoes. Elsevier. LWT-Food Science and Technology. 58. 587-593.
 - Moreno Navarro, I.M. Rubio Armendáriz C. Gutiérrez Fernández A.J. Cameán Fernández A.M. and Hardisson de la Torre, A. (2007). Acrilamida, contaminante químico de procesado: Revisión. Revista de Toxicología Asociación Española de Toxicología. 24. 1-9
 - Mottram, D. S., Wedzicha B. L., and Dodson A. T. (2002). Food chemistry: acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature Publishing Group. Nature. 419. 448-449.
 - Mucci, L. A. and Wilson K. A. (2008). Acrylamide intake through diet and human cancer risk. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 56(15). 6013–6019.
 - Mucci, L.A. Adami H.O. and Wolk A. (2006). Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. Wiley Online Library. International Journal of Cancer. 118. 169-173.
 - Mucci, L.A. Dickman P.W. Steineck G. Adami H.O. and Augustsson K. (2003). Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. Nature Publishing Group. British journal of cancer. 88. 84-89.
 - Muttucumaru, N. Powers S.J. Elmore J.S. Briddon A. Mottram D.S. and Halford N.G. (2014). Evidence for the complex relationship between free amino acid and sugar concentrations and acrylamide forming potential in potato. Wiley Online Library. Annals of Applied Biology. 164. 286-300.
 - Muttucumaru, N., Powers SJ, Elmore JS, Briddon A., Mottram DS, and Halford NG. (2014). Evidence for the complex relationship between free amino acid and sugar concentrations and acrylamide forming potential in potato. Wiley Online Library. Annals of Applied Biology. 164. 286-300.

-
- Obon-Santacana, M. Kaaks R. Slimani N. Lujan-Barroso L. Freisling H. Ferrari P. Dossus L. Chabbert-Buffet N. Baglietto L. and Fortner R.T. (2014). Dietary intake of acrylamide and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Nature Publishing Group. British journal of cancer. 111. 987-997.
 - Obon-Santacana, M. Slimani N. Lujan-Barroso L. Travier N. Hallmans G. Freisling H. Ferrari P.. (2013). Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 24. 2645-2651.
 - Pabst, K., Mathar W., Palavinskas R., Meisel H., Blüthgen A., and Klaffke H. (2005). Acrylamide–occurrence in mixed concentrate feed for dairy cows and carry-over into milk. Taylor & Francis. Food additives and contaminants. 22. 210-213.
 - Palazoğlu, T. K. Savran D. and Gökmen V. (2010). Effect of cooking method (baking compared with frying) on acrylamide level of potato chips. Wiley Online Library. Journal of Food Science. 75. E25-E29.
 - Parlamento y Consejo de la UE (2004). Reglamento (CE) N° 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios. DO L 139 de 30 de abril de 2004; p 1/54.
 - Pedersen, G.S. Hogervorst J.G.F, Schouten L.J. Konings E.J.M, Goldbohm R.A. and van den Brandt, P.A. (2010). Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. Springer. Breast cancer research and treatment. 122. 199-210.
 - Pedersen, M. Stedingk H. Botsivali M. Agramunt S. Alexander J. Brunborg G. Chatzi L. Fleming, S. Fthenou E. and Granum B. (2012a). Birth Weight, Head Circumference, and Prenatal Exposure to Acrylamide from Maternal Diet: The European Prospective Mother-Child Study(NewGeneris). US Government Printing Office. Environmental health perspectives. 120. 1739-1745.

- Pedreschi, F. Kaack K. and Granby K. (2008). The effect of asparaginase on acrylamide formation in French fries. Elsevier. Food Chemistry. 109. 386-392.
- Pedreschi, F. Mariotti M.S. and Granby K. (2014). Current issues in dietary acrylamide: formation, mitigation and risk assessment. Wiley Online Library. Journal of the science of food and agriculture. 94. 9-20.
- Pelucchi, C. Galeone C. Levi F. Negri E. Franceschi S. Talamini R. Bosetti C. Giacosa A. and La Vecchia C. (2006). Dietary acrylamide and human cancer. Wiley Online Library. International Journal of Cancer. 118. 467-471.
- Pennisi, M. Malaguarnera G. Puglisi V. Vinciguerra L. Vacante M. and Malaguarnera M. (2013). Neurotoxicity of acrylamide in exposed workers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. International journal of environmental research and public health. 10. 3843-3854.
- Petersson, E. V. Rosen J. Turner C. Danielsson R. and Hellenas K.E. (2006). Critical factors and pitfalls affecting the extraction of acrylamide from foods: An optimisation study. Analytica Chimica Acta. 557. 287-295.
- Pingot, D., Pyrzanowski K., Michalowicz J., and Bukowska B. (2013). Toxicity of acrylamide and its metabolite - glycidamide. Medycyna pracy. 64. 259-271.
- Pingot, Daria; Pyrzanowski, Kacper; Michalowicz, Jaromir; et al. (2013). toxicity of acrylamide and its metabolite - glycidamide. Medycyna Pracy. 64(2). 259-271.
- Quesada P. , Bosch de Basea m., Porta M. (2009). Los límites de los límites. Valores límite de exposición ocupacional: Razones y limitaciones. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS). Consultado en octubre de 2014. Disponible en: <http://www.istas.ccoo.es/descargas/LIMITES.pdf>
- Reynolds, T. (2002). Acrylamide and cancer: tunnel leak in Sweden prompted studies. Journal of the National Cancer Institute. 94. 876-878.

-
- Rommens, C.M. Yan H. Swords K. Richael C. and Ye J. (2008). Low acrylamide French fries and potato chips. Wiley Online Library. *Plant biotechnology journal*. 6. 843-853.
 - Rosen, J. and Hellenas K.E. (2002). Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analyst*. 127. 880–882.
 - Russell, L. B., Hunsicker P. R., Cacheiro N., and Generoso W. M. (1991). Induction of specific-locus mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. Elsevier. *Mutation Research Letters*. 262. 101-107.
 - Russo, M.V. Avino P. Centola A. Notardonato I. and Cinelli G. (2014). Rapid and simple determination of acrylamide in conventional cereal-based foods and potato chips through conversion to 3-[bis (trifluoroethanoyl) amino]-3-oxopropyl trifluoroacetate by gas chromatography coupled with electron capture and ion trap mass spectrometry detectors. Elsevier. *Food Chemistry*. 146. 204-211.
 - SANCO. Dirección General de salud y Seguridad Alimentaria, Comisión Europea. (2011). Method validation and quality control Procedures for pesticide residues analysis in Food and feed (SANCO/12495/2011). 40.
 - Schabacker, J. Schwend T. and Wink M. (2004). Reduction of acrylamide uptake by dietary proteins in a Caco-2 gut model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 52(12). 4021-4025.
 - Schettgen, T. Kütting B. Hornig M. Beckmann M.W. Weiss T. Drexler H. and Angerer J. (2004). Trans-placental exposure of neonates to acrylamide—a pilot study. Springer. *International archives of occupational and environmental health*. 77. 213-216.
 - Seeley, MR, Tonner-Navarro LE, Beck BD, Deskin R., Feron VJ, Johanson G., and Bolt H. M. (2001). Procedures for health risk assessment in Europe. Elsevier. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 34. 153-169.
 - Segerback, D., Calleman C. J., Schroeder J. L., Costa L. G., and Faustman E. M. (1995). Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and the rat following

- intraperitoneal administration of [14C]acrylamide. *Carcinogenesis*. 16. 1161-1165.
- SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica (2013). Consultada en diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>
 - Serrano-Niño, J.C. Cavazos-Garduño A. González-Córdova A.F. Vallejo-Córdova B. Hernández-Mendoza A. and García H.S. (2014). In vitro Study of the Potential Protective Role of Lactobacillus Strains by Acrylamide Binding. Wiley Online Library. *Journal of Food Safety*. 34. 62-68.
 - Shibamoto T. and Bjeldanes L. F. (2009). *Introduction to Food Toxicology*. 2nd Edition. Academic Press.
 - Singh, G. Brady B. Koerner T. Becalski A. Zhao T. Feng S. Benrejeb Godefroy S. Huet A.C. and Delahaut P. (2014). Development of a Highly Sensitive Competitive Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Acrylamide in Foods and Water. Springer. *Food Analytical Methods*. 7. 1298-1304.
 - Sirot, V. Hommet F. Tard A. and Leblanc J.C. (2012). Dietary acrylamide exposure of the French population: Results of the second French Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology*. 50. 889–894.
 - Sobel, W. Bond G. G. Parsons T. W. Brenner and F. E. (1986). Acrylamide cohort mortality study. *British journal of industrial medicine*. 43. 785-788.
 - Spivey, A. (2010). Instituto Nacional de Salud Pública de Méjico. 52. 364-372.
 - Stadler, R.H., and Scholz G. (2004). Acrylamide: an update on current knowledge in analysis, levels in food, mechanisms of formation, and potential strategies of control. The Oxford University Press. *Nutrition reviews*. 62. 449-467.
 - Summa, C.A. de la Calle B. Brohee M. Stadler R.H. and Anklam E. (2007). Impact of the roasting degree of coffee on the in vitro radical scavenging capacity and content of acrylamide. Elsevier. *LWT-Food Science and Technology*. 40. 1849-1854.

-
- Sumner, S. C., Williams C. C., Snyder R. W., Krol W. L., Asgharian B., and Fennell T. R. (2003). Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 75. 260-270.
 - Sun, Q. Xu L. Yue Ma, Qiao X. and Xu Z. (2014). Study on a biomimetic enzyme linked immunosorbent assay method for rapid determination of trace acrylamide in French fries and cracker samples. *Wiley Online Library. Journal of the science of food and agriculture*. 94. 102-108.
 - Svensson, K. Abramsson L. Becker W. Glynn A. Hellenäs K-E, Lind Y. and Rosen J. (2003). Dietary intake of acrylamide in Sweden. *Elsevier. Food and Chemical Toxicology*. 41. 1581-1586.
 - Tareke, E. Rydberg P. Karlsson P. Eriksson S. and Tornqvist M. (2002). Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *AMER CHEMICAL SOC. Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50. 4998-5006.
 - Truong, V.D. Thompson R.L. Gökmen V. Reynolds R. Mogol B.A. Pascua Y.T. and Palazoglu T. K. (2014). Processing treatments for mitigating acrylamide formation in sweet potato French fries. 62. 310–316.
 - Urbančič, S. Kolar M.H. Dimitrijević D. Demšar L. and Vidrih R. (2014). Stabilisation of sunflower oil and reduction of acrylamide formation of potato with rosemary extract during deep-fat frying. *Elsevier. LWT-Food Science and Technology*. 57. 671-678.
 - US EPA. United States Environmental Protection Agency. Water: Basic Information about Regulated Drinking Water Contaminants. Consultada en octubre de 2013. Disponible en: <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/acrylamide.cfm>
 - Van Der Fels-Klerx, H.J. Capuano E. Nguyen H.T. Mogol B.A. Kocadağlı T. Göncüoğlu N.T. Hamzalıoğlu A. Van Boekel M.A.J.S. and Gökmen V. (2014). Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural formation during baking

- of biscuits: NaCl and temperature–time profile effects and kinetics. Elsevier. *Food Research International*. 57. 210-217.
- Vesper, H.W. Slimani N. Hallmans G. Tjønneland A. Agudo A. Benetou V. Bingham S. Boeing H. Boutron-Ruault M.C. and Bueno-de-Mesquita H.B. (2008). Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. ACS Publications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56. 6046-6053.
 - Vin, K. Papadopoulos A. Cubadda F. Aureli F. Basegmez H.I.O. D'Amato M. De Coster S. D'Evoli L. López Esteban M.T. and Jurkovic M. (2014). TDS exposure project: relevance of the Total Diet Study approach for different groups of substances. Elsevier. *Food and Chemical Toxicology*. 73. 21-34.
 - Virk-Baker, M.K. Nagy T.R. Barnes S. and Groopman J. (2014). Dietary Acrylamide and Human Cancer: A Systematic Review of Literature. Taylor & Francis. *Nutrition and cancer*. 66(5). 774-790.
 - Watzek, N., Scherbl D., Schug M., Hengstler J.G., Baum M., Habermeyer M., Richling E., and Eisenbrand G. (2013). Toxicokinetics of acrylamide in primary rat hepatocytes: coupling to glutathione is faster than conversion to glycidamide. Springer. *Archives of Toxicology*. 87. 1545-1556.
 - Weed, D. L.(2013). The Quality of Nutrition and Cancer Reviews: A Systematic Assessment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 53(3). 276-286.
 - Wilson, K. M. Balter K. Adami H.O. Gronberg H. Vikstrom A.C. Paulsson B. Tornqvist M. and Mucci L. A. (2009a). Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *International Journal of Cancer*. 124. 2384–2390.
 - Wilson, K. M. Mucci L. A. Cho E. Hunter D. J. Chen W. Y. and Willett W. C. (2009b). Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *American Journal of Epidemiology*. 169. 954-961.

-
- Wolf T., Niehaus-Rolf C., Banduhn N., Eschrich D., Scheel J., Luepke N.P. (2008). The hen's egg test for micronucleus induction (HET-MN): Novel analyses with a series of well-characterized substances support the further evaluation of the test system. Elsevier. Science Direct. 650(2). 150-164.
 - Wong, W.W.K. Chung S.W.C. Lam C. Ho Y.Y. and Xiao Y. (2014). Dietary exposure of Hong Kong adults to acrylamide: results of the first Hong Kong Total Diet Study. Taylor & Francis. Food Additives & Contaminants: Part A. 31(5). 799-805.
 - Wyka, J. Tajner-Czopek A. Broniecka A. Piotrowska E. Bronkowska M. and Biernat J. (2014). Estimation of dietary exposure to acrylamide of Polish teenagers from an urban environment. Elsevier. Food and Chemical Toxicology. 75. 151-155.
 - Xu Y., Cui B., Ran R., Liu Y., Chen H., Kai G., Shi J. (2014). Risk assessment, formation, and mitigation of dietary acrylamide: Current status and future prospects. El Sevier. Food and Chemical Toxicology. 69. 1-12.
 - Yamazaki, K. Isagawa S. Kibune N. and Urushiyama T. (2012). A method for the determination of acrylamide in a broad variety of processed foods by GC-MS using xanthydrol derivatization. Food Additives and Contaminants Part A-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment. 29(5). 705-715.
 - Yener, Y., Kalipci E., Öztas H., Aydin AD, and Yildiz H. (2013). Possible neoplastic effects of acrylamide on rat exocrine pancreas. Informa Healthcare Stockholm. Biotechnic & Histochemistry. 88. 47-53.
 - Yuan, Y. Huanjie Z. Yufian M. and Hong Z. (2014). Study on the methods for reducing the acrylamide content in potato slices after microwaving and frying processes. Royal Society of Chemistry. RSC Advances. 4. 1004-1009.
 - Zajac, J., Bojar I., Helbin J., Kolarzyk E., Potocki A., Strzemecka J., and Owoc A. (2013). Dietary acrylamide exposure in chosen population of South Poland. -. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 20.

- Zeng, X., Cheng K.W, Jiang Y., Lin Z.X, Shi J.J., Ou S.Y., Chen F., and Wang M. (2009). Inhibition of acrylamide formation by vitamins in model reactions and fried potato strips. Elsevier. Food Chemistry. 116. 34-39.
- Zhanga X., Jiangc L., Gengc C., Yoshimura H., Zhong L. (2008). Inhibition of acrylamide genotoxicity in human liver-derived HepG2 cells by the antioxidant hydroxytyrosol. Elsevier. 176. 173–178.
- Zhao, H. Dai B. Xu L. Wang X. Qiao X. and Xu Z. (2014). Preparation and application of immobilised ionic liquid in solid-phase extraction for determination of trace acrylamide in food samples coupled with high-performance liquid chromatography. Wiley Online Library. Journal of the science of food and agriculture. 94. 1787-1793.
- Zhou, P.P., Zhao Y.F., Liu H.L., Jian Y., Li X. W., Xin Y. and Wu Y.N. (2013). Dietary exposure of the Chinese population to acrylamide. Elsevier. Biomedical and Environmental Sciences. 26. 421-429.
- Zubeldía Lauzurica, L. and Gomar Fayos J. (2007). Acrilamida en patatas fritas y productos de aperitivo elaborados en la Comunidad Valenciana. Elsevier. Gaceta Sanitaria. 21. 334-337.
- Zyzak, D.V. Sanders R A. Stojanovic M. Tallmadge D H. Eberhart B.L. Ewald D.K. Gruber D.C. Morsch T.R. Strothers M.A. Rizzi G.P. and Villagran M.D. (2003). Acrylamide formation mechanism in heated foods. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 51. 4782-4787.

ANEXO

Tabla 44. Valores medios hallados en diferentes alimentos en Europa durante los años 2007-2010 (EFSA)

Categoría de alimentos	Media 2007 (µg/kg)	Media 2008 (µg/kg)	Media 2009 (µg/kg)	Media 2010 (µg/kg)
Patatas fritas listas para el consumo	356 (354-357)	277 (275-279)	342 (341-343)	338 (336-339)
Patatas fritas de patatas frescas	237 (236-239)	251 (248-254)	278 (276-279)	325 (325-326)
Papas fritas de masa de patata	-	406	-	150
Papas fritas sin especificar	410 (409-411)	306 (305-308)	371 (370-373)	382
Papas crisps	551 (550-553)	580 (578-581)	639 (637-641)	675 (674-676)
Papas crisps de patatas frescas	570 (569-570)	541 (541-542)	619 (617-622)	758 (757-758)
Papas crisps de masa de patata	402 (402-403)	361 (360-361)	409 (403-416)	435
Papas crisps no especificadas	564 (562-565)	612 (610-614)	670 (669-670)	481 (478-484)
Patatas fritas o productos de patata precocinados para cocinar en casa	306 (302-310)	223 (219-226)	270 (267-273)	331 (329-333)
Patatas fritas cocinadas al horno	365 (362-368)	256 (255-256)	333 (332-333)	690
Patatas fritas	395 (391-399)	229 (225-234)	220 (216-224)	198 (195-201)
Productos de patata no especificadas para cocinar en casa	272 (268-275)	213 (206-221)	253 (249-257)	270
Pan de sándwich	75 (68-82)	53 (45-60)	46 (38-53)	30 (25-35)
Pan sin especificar	1044	.	104 (101-107)	.

Tabla 44. *Continuación*

Categoría de alimentos	Media 2007 (µg/kg)	Media 2008 (µg/kg)	Media 2009 (µg/kg)	Media 2010 (µg/kg)
Cereales para el desayuno	149 (140-158)	155 (145-165)	139 (131-147)	138 (132-144)
Galletas, crackers, pan crujiente y similares	326 (324-328)	272 (269-274)	247 (243-247)	333
Galletas	237 (236-238)	168 (167-169)	172 (169-175)	178
Pan crujiente	232 (229-235)	228 (227-229)	208 (205-210)	249 (248-250)
Obleas	230 (229-232)	256 (255-258)	206 (203-209)	389
Pan de jengibre	387 (386-388)	355 (353-358)	359 (355-362)	415 (414-415)
Otras galletas, galletas saladas, crujientes, pan y similares	309 (306-311)	196 (192-199)	180 (175-185)	289 (288-290)
Café y sucedáneos del café	373 (372-374)	393 (391-394)	463 (460-465)	527
Café tostado	256 (254-257)	197 (195-199)	235 (232-237)	256 (255-257)
Café instantáneo (soluble)	229 (228-230)	298 (295-301)	551 (548-553)	1123
Sucedáneos del café	890 (890-891)	1 033 (1033-1034)	1 594 (1593-1594)	1 350 (1349-1350)
Café no especificado	455	615 (614-616)	679	441

Tabla 44. Continuación

Categoría de alimentos	Media 2007 (µg/kg)	Media 2008 (µg/kg)	Media 2009 (µg/kg)	Media 2010 (µg/kg)
Alimentos para bebés (basados exclusivamente en cereales)	29 (21-38)	22 (13-31)	38 (31-45)	69 (64-74)
Alimentos procesados a base de cereales para lactantes y niños pequeños	119 (113-124)	69 (62-76)	72 (64-80)	51 (45-57)
Bizcochos y galletas para bebés y niños pequeños	174 (171-177)	94 (87-101)	88 (80-96)	86 (83-90)
Otros alimentos a base de cereales para lactantes y niños pequeños	69 (63-75)	31 (23-39)	41 (30-51)	31 (23-39)
Alimentos a base de cereales no especificados para bebés y niños pequeños	73 (63-82)	66 (60-71)	92 (89-94)	.
Otros alimentos	232 (222-242)	144 (140-148)	185 (174-196)	225 (221-228)
Muesli y gachas	241 (240-243)	33 (27-40)	58 (49-68)	80 (77-83)
Pastas y pasteles	140 (136-143)	163 (159-167)	108 (94-122)	146 (144-148)
Aperitivos salados distintos de patata	275 (271-279)	238 (334-342)	208 (202-214)	192 (189-194)
Otros productos no especificados	242 (227-257)	120 (120-128)	248 (234-261)	293 (289-298)

(European Food Safety Authority (EFSA) 2012)

Tabla 45. Valores de acrilamida hallados en alimentos según diversas fuentes consultadas (orden alfabético)

Alimento	AA (µg/kg) min	AA (µg/kg) máx.	AA (µg/kg) media	Año	Fuente
albóndigas con verduras	14	14	14	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
alimentos infantiles	5	910	457,5	2006	Morales et al. (2008)
alimentos para bebés y preparados para lactantes (dato mínimo <10)	9	130	69,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
alimentos para bebés (sólo con cereales)	64	74	69	2010	Efsa (2010)
alimentos procesados para bebés y niños pequeños	45	57	51	2010	EFSA (2010)
aperitivo crujiente de maíz	120	220	170	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
aperitivo crujiente de maíz	194	194	194	2007	Delgado-Andrade et al. (2012)
aperitivo de arroz en copos	56	56	56	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
avellanas asadas Borges	12	12	12	2006	Bermudo et al. (2006)
avellanas Pascual	350	315	332,5	2006	Bermudo et al. (2006)
aves y animales de caza desmenuzados y rebozados	10	64	37	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
cacahuetes	27	27	27	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
cacahuetes Águila	140	153	146,5	2006	Bermudo et al. (2006)
cacao en polvo	50	50	50	2006	Delgado-Andrade et al. (2012)
café instantáneo	20	64,5	42,25	2013	Loaëc et al. (2014)
café soluble Nescafé	188	159	173,5	2006	Bermudo et al. (2006)

Tabla 45. *Continuación*

Alimento	AA (µg/kg) min	AA (µg/kg) máx.	AA (µg/kg) media	Año	Fuente
café sustitutos	47,4	493,7	270,55	2013	Loaëc et al. (2014)
café derivados	116	2956	1536	2006	Morales et al. (2008)
café instantáneo (soluble)	1123	1223	1173	2010	EFSA (2010)
café sucedáneos	1349	1350	1349,5	2010	EFSA (2010)
café tostado	79	975	527	2006	Morales et al. (2008)
café tostado	45	374	209,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
café tostado	255	257	256	2010	EFSA (2010)
cebada en grano tostado	210	578	394	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
cereales de desayuno	5	1649	827	2006	Morales et al. (2008)
cereales de desayuno	22	1400	711	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
cereales de desayuno	292	292	292	2006	Delgado-Andrade et al. (2012)
cereales de desayuno Nestlé	558	557	557,5	2006	Bermudo et al. (2006)
cereales de desayuno	132	144	138	2010	EFSA (2010)
cerveza (nivel inferior <6)	5	30	17,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
chocolate con leche	125	125	125	2006	Delgado-Andrade et al. (2012)
chocolate con leche y almendras Valor	117	112	114,5	2006	Bermudo et al. (2006)
chocolate negro	190	190	190	2007	Delgado-Andrade et al. (2012)
chocolate productos a base de	2	909	455,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
churros	430	450	440	2006	Bermudo et al. (2006)
crema de chocolate	25	25	25	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)

Tabla 45. *Continuación*

Alimento	AA (µg/kg) min	AA (µg/kg) máx.	AA (µg/kg) media	Año	Fuente
crema de vegetales con "croustons"	20	20	20	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
croquetas de pescado con patatas fritas	59	59	59	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
donuts	18	18	18	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
donuts de chocolate	23	23	23	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
fideos	11	581	296	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
galletas	426	426	426	2007	Delgado-Andrade et al. (2012)
galletas Birba	300	312	306	2006	Bermudo et al. (2006)
galletas dulces y saladas	5	3044	1524,5	2006	Morales et al. (2008)
galletas dulces y saladas	18	650	334	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
galletas Napolitanas	301	299	300	2006	Bermudo et al. (2006)
galletas Trias	120	118	119	2006	Bermudo et al. (2006)
galletas	178	178	178	2010	EFSA (2010)
galletas de chocolate	130	130	130	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
galletas de chocolate Nestlé	100	115	107,5	2006	Bermudo et al. (2006)
galletas de chocolate Oreo	544	589	566,5	2006	Bermudo et al. (2006)
galletas de Crema Cuétara	350	370	360	2006	Bermudo et al. (2006)
guisado de legumbres con arroz	22	22	22	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
hamburguesa con patatas fritas	14	14	14	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
lomo plancha con patatas fritas	111	111	111	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)

Tabla 45. Continuación

Alimento	AA (µg/kg) min	AA (µg/kg) máx.	AA (µg/kg) media	Año	Fuente
merluza rebozada	16	16	16	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
nueces, avellanas	28	339	183,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
paella	17	17	17	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
palomitas de maíz	290	290	290	2007	Delgado-Andrade et al. (2012)
pan	10	130	70	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
pan	130	130	130	2006	Delgado-Andrade et al. (2012)
pan de jengibre	5	7834	3919,5	2006	Morales et al. (2008)
pan de jengibre	414	415	414,5	2010	EFSA (2010)
pan de leche La Bella Easo	3,6	3,6	3,6	2006	Bermudo et al. (2006)
pan tostado	5	2838	1421,5	2006	Morales et al. (2008)
pan tostado	25	1430	727,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
pan tostado Bimbo	25	25	25	2006	Bermudo et al. (2006)
pan tostado crujiente (límite inferior <30)	29	1900	964,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
pan tostado sticks Vicente Vidal	9250	9280	9265	2006	Bermudo et al. (2006)
pan tostado pega Panrico	175	176	175,5	2006	Bermudo et al. (2006)
pan tostado Recondo	100	98	99	2006	Bermudo et al. (2006)
pan tostado	248	250	249	2010	EFSA (2010)
pan y derivados	5	3324	1664,5	2006	Morales et al. (2008)
pan de sándwich	11	11	11	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
pan de sándwich	25	35	30	2010	EFSA (2010)

Tabla 45. Continuación

Alimento	AA (µg/kg) min	AA (µg/kg) máx.	AA (µg/kg) media	Año	Fuente
papas críps	5	4210	2107,5	2006	Morales et al. (2008)
papas críps	170	2510	1340	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
papas críps	500	500	500	2007	Delgado-Andrade et al. (2012)
papas críps Lays Luz 40%	403	417	410	2006	Bermudo et al. (2006)
papas críps Lays Mediterráneas Artesanas	753	745	749	2006	Bermudo et al. (2006)
papas críps	674	676	675	2010	EFSA (2010)
pastel	20	20	20	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
pasteles con forma de espiral Dulce sol	110	98	104	2006	Bermudo et al. (2006)
pasteles sobaos Martínez	15	15	15	2006	Bermudo et al. (2006)
pasteles tortas pequeña esponja La Bella Easo	13	13	13	2006	Bermudo et al. (2006)
panadería productos de	24	364	194	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
patata en bolas Fondos	940	925	932,5	2006	Bermudo et al. (2006)
patatas chips	5	4653	2329	2006	Morales et al. (2008)
patatas fritas alargadas	59	12800	6429,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
patatas fritas Fondos	512	532	522	2006	Bermudo et al. (2006)
patatas fritas Alegue	799	805	802	2006	Bermudo et al. (2006)
patatas fritas Torres	500	548	524	2006	Bermudo et al. (2006)
patatas fritas Vidal	524	544	534	2006	Bermudo et al. (2006)

Tabla 45. *Continuación*

Alimento	AA (µg/kg) min	AA (µg/kg) máx.	AA (µg/kg) media	Año	Fuente
patatas fritas listas para el consumo	336	339	337,5	2010	EFSA (2010)
pescado rebozado con arroz	22	22	22	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
pescado rebozado con patatas fritas	28	28	28	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
pescado y marisco desmenuzado y rebozado	2	39	20,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
pipas (semillas de girasol)	40	40	40	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
pistachos Frit Ravich	21	21	21	2006	Bermudo et al. (2006)
pizza	20	20	20	2005	Delgado-Andrade et al. (2012)
pollo frito con patatas fritas	11	11	11	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
snacks Frit Ravich	528	502	515	2006	Bermudo et al. (2006)
sopa con fideos	5	5	5	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
sopa de verduras	5	5	5	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
té	142	567	354,5	2004	Codex Alimentarius FAO/OMS
torrijas	16	16	16	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
tortilla chips	486	486	486	2007	Delgado-Andrade et al. (2012)
tortilla de patata	128	128	128	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
tortilla española con jamón	36	36	36	2012	Delgado-Andrade et al. (2012)
turrón de chocolate	133	133	133	2008	Delgado-Andrade et al. (2012)

Tabla 46a. Ingesta de acrilamida en la población española - Hombres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) (Base de datos de consumo en los hogares, MAGRAMA, 2013)

Hombres	Edad							
	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
Té	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Avellanas	0,0011	0,0006	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0006	0,0006
Pistachos	0,0002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
turrón de chocolate	0,0017	0,0009	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008	0,0009	0,0009
café y derivados		0,0072	0,0067	0,0066	0,0066	0,0067	0,0069	0,0071
chocolate negro	0,0053	0,0028	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0027	0,0028
cacahuetes	0,0017	0,0009	0,0009	0,0008	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009
chocolate con leche	0,0058	0,0031	0,0029	0,0028	0,0029	0,0029	0,0029	0,0030
crema chocolate	0,0008	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
café tostado		0,0169	0,0156	0,0154	0,0156	0,0157	0,0161	0,0165
cacao en polvo	0,0047	0,0025	0,0023	0,0023	0,0023	0,0023	0,0024	0,0025
papas críps	0,0880	0,0467	0,0430	0,0425	0,0429	0,0434	0,0443	0,0456
cereales desayuno	0,0744	0,0395	0,0364	0,0360	0,0363	0,0367	0,0375	0,0386
pan tostado	0,2161	0,1148	0,1057	0,1044	0,1055	0,1066	0,1089	0,1121
pizza	0,0030	0,0016	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0016
galletas	0,1849	0,0982	0,0904	0,0893	0,0902	0,0912	0,0932	0,0959
pan de sándwich	0,0088	0,0047	0,0043	0,0042	0,0043	0,0043	0,0044	0,0046
cerveza		0,0120	0,0111	0,0109	0,0111	0,0112	0,0114	0,0117
pan	0,2978	0,1582	0,1456	0,1439	0,1453	0,1469	0,1500	0,1545
Total ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día)	0,89	0,51	0,47	0,47	0,47	0,47	0,48	0,50

Tabla 46b. Ingesta de acrilamida en la población española – Mujeres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) (Base de datos de consumo en los hogares, MAGRAMA, 2013)

Mujeres	Edad							
	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
Alimento								
té	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
avellanas	0,0011	0,0006	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0006	0,0006
pistachos	0,0002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
turrón de chocolate	0,0018	0,0011	0,0011	0,0010	0,0010	0,0009	0,0009	0,0010
café y derivados		0,0090	0,0085	0,0082	0,0077	0,0075	0,0075	0,0079
chocolate negro	0,0055	0,0035	0,0033	0,0032	0,0030	0,0029	0,0029	0,0031
cacahuetes	0,0018	0,0012	0,0011	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010
crema de chocolate	0,0012	0,0008	0,0007	0,0007	0,0007	0,0006	0,0006	0,0007
chocolate con leche	0,0040	0,0025	0,0024	0,0023	0,0022	0,0021	0,0021	0,0022
café tostado		0,0210	0,0199	0,0191	0,0181	0,0176	0,0175	0,0186
cacao en polvo	0,0049	0,0031	0,0030	0,0028	0,0027	0,0026	0,0026	0,0028
pan tostado	0,1709	0,1089	0,1032	0,0991	0,0940	0,0911	0,0909	0,0963
papas críps	0,1468	0,0936	0,0886	0,0851	0,0807	0,0782	0,0781	0,0827
cereales de desayuno	0,0623	0,0397	0,0376	0,0361	0,0343	0,0332	0,0331	0,0351
pizza	0,0031	0,0020	0,0019	0,0018	0,0017	0,0017	0,0017	0,0018
pan de sándwich	0,0086	0,0055	0,0052	0,0050	0,0047	0,0046	0,0046	0,0048
galletas	0,2020	0,1288	0,1219	0,1172	0,1111	0,1076	0,1074	0,1138
cerveza		0,0120	0,0111	0,0109	0,0111	0,0112	0,0114	0,0117
pan	0,3078	0,1962	0,1858	0,1785	0,1693	0,1640	0,1637	0,1734
Total ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día)	0,92	0,63	0,60	0,57	0,54	0,53	0,53	0,56

Tabla 47a. Ingesta de acrilamida en la población española – Hombres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) (ENIDE, 2011)

Hombres	Edad							
	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
Alimento								
pistachos	0,0002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
cacahuetes	0,0010	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
avellanas	0,0020	0,0011	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010	0,0011
chocolate con leche	0,0015	0,0008	0,0008	0,0007	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008
crema de chocolate	0,0004	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
café y derivados		0,0144	0,0132	0,0131	0,0132	0,0133	0,0136	0,0140
pan tostado	0,0988	0,0525	0,0483	0,0477	0,0482	0,0488	0,0498	0,0513
chocolate negro		0,0064	0,0059	0,0058	0,0059	0,0060	0,0061	0,0063
snacks	0,0358	0,0190	0,0175	0,0173	0,0175	0,0177	0,0180	0,0186
cacao en polvo	0,0035	0,0019	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0018	0,0018
pizza	0,0018	0,0010	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009
papas críps	0,1074	0,0571	0,0525	0,0519	0,0524	0,0530	0,0541	0,0557
cereales de desayuno	0,0733	0,0389	0,0358	0,0354	0,0358	0,0361	0,0369	0,0380
galletas	0,0809	0,0430	0,0395	0,0391	0,0395	0,0399	0,0407	0,0419
pan de sándwich	0,0054	0,0029	0,0027	0,0026	0,0026	0,0027	0,0027	0,0028
té y otras infusiones								
café tostado		0,2625	0,2417	0,2388	0,2412	0,2438	0,2490	0,2564
pan	0,2631	0,1397	0,1286	0,1271	0,1284	0,1298	0,1325	0,1365
cerveza		0,0243	0,0224	0,0221	0,0224	0,0226	0,0231	0,0238
Total ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día)	0,68	0,67	0,61	0,61	0,61	0,62	0,63	0,65

Tabla 47b. Ingesta de acrilamida en la población española – Mujeres ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/día) (ENIDE, 2011)

Mujeres	Edad							
	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
pistachos	0,0002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
cacahuetes	0,0010	0,0007	0,0006	0,0006	0,0006	0,0006	0,0006	0,0006
avellanas	0,0021	0,0013	0,0013	0,0012	0,0012	0,0011	0,0011	0,0012
chocolate con leche	0,0016	0,0010	0,0010	0,0009	0,0009	0,0008	0,0008	0,0009
crema de chocolate	0,0004	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
café y derivados		0,0178	0,0169	0,0162	0,0154	0,0149	0,0149	0,0157
pan tostado	0,1022	0,0651	0,0617	0,0593	0,0562	0,0544	0,0543	0,0575
chocolate negro		0,0079	0,0075	0,0072	0,0069	0,0066	0,0066	0,0070
snacks	0,0370	0,0236	0,0223	0,0215	0,0204	0,0197	0,0197	0,0208
cacao en polvo	0,0037	0,0023	0,0022	0,0021	0,0020	0,0020	0,0019	0,0021
pizza	0,0018	0,0012	0,0011	0,0011	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010
papas críps	0,1111	0,0708	0,0670	0,0644	0,0611	0,0592	0,0591	0,0626
cereales de desayuno	0,0758	0,0483	0,0457	0,0439	0,0417	0,0404	0,0403	0,0427
galletas	0,0836	0,0533	0,0505	0,0485	0,0460	0,0446	0,0445	0,0471
pan de sándwich	0,0056	0,0036	0,0034	0,0033	0,0031	0,0030	0,0030	0,0032
té y otras infusiones								
café tostado		0,3257	0,3085	0,2964	0,2810	0,2723	0,2718	0,2878
pan	0,2720	0,1734	0,1642	0,1577	0,1496	0,1449	0,1446	0,1532
cerveza		0,0302	0,0286	0,0275	0,0261	0,0253	0,0252	0,0267
Total ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día)	0,70	0,83	0,78	0,75	0,71	0,69	0,69	0,73

Tabla 48a. Ingesta de acrilamida en la población de la Comunidad Valenciana – Hombres ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$)
(MAGRAMA, 2013)

Hombres	Edad							
	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
té	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
avellanas	0,0005	0,0003	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0003
pistachos	0,0002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
turrón de chocolate	0,0016	0,0009	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008
café y derivados		0,0098	0,0091	0,0089	0,0090	0,0091	0,0093	0,0096
chocolate negro		0,0029	0,0027	0,0026	0,0027	0,0027	0,0028	0,0028
cacahuetes	0,0026	0,0014	0,0013	0,0012	0,0012	0,0013	0,0013	0,0013
chocolate con leche	0,0041	0,0022	0,0020	0,0020	0,0020	0,0020	0,0021	0,0021
crema de chocolate	0,0009	0,0005	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
café tostado		0,0152	0,0140	0,0138	0,0139	0,0141	0,0144	0,0148
cacao en polvo	0,0048	0,0025	0,0023	0,0023	0,0023	0,0024	0,0024	0,0025
papas críps	0,1074	0,0570	0,0525	0,0519	0,0524	0,0530	0,0541	0,0557
cereales desayuno	0,0690	0,0366	0,0337	0,0333	0,0337	0,0340	0,0347	0,0358
pan tostado	0,2486	0,1320	0,1216	0,1201	0,1213	0,1226	0,1253	0,1290
pizza	0,0033	0,0017	0,0016	0,0016	0,0016	0,0016	0,0016	0,0017
galletas	0,1800	0,0956	0,0880	0,0870	0,0879	0,0888	0,0907	0,0934
pan de sándwich	0,0090	0,0048	0,0044	0,0043	0,0044	0,0044	0,0045	0,0047
cerveza		0,0134	0,0123	0,0122	0,0123	0,0124	0,0127	0,0130
pan	0,2825	0,1500	0,1381	0,1365	0,1379	0,1393	0,1423	0,1465
Total ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$)	0,91	0,53	0,49	0,48	0,48	0,49	0,50	0,51

Tabla 48b. Ingesta de acrilamida en la población de la Comunidad Valenciana – Mujeres ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$)
(MAGRAMA, 2013)

Mujeres	Edad							
	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
Alimento								
té	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
avellanas	0,0005	0,0003	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0003
pistachos	0,0002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
turrón de chocolate	0,0015	0,0009	0,0009	0,0009	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008
café y derivados		0,0122	0,0116	0,0111	0,0105	0,0102	0,0102	0,0108
chocolate negro		0,0032	0,0031	0,0029	0,0028	0,0027	0,0027	0,0029
cacahuetes	0,0024	0,0015	0,0014	0,0014	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013
crema de chocolate	0,0007	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
chocolate con leche	0,0041	0,0026	0,0025	0,0024	0,0022	0,0022	0,0022	0,0023
café tostado		0,0150	0,0142	0,0137	0,0130	0,0126	0,0126	0,0133
cacao en polvo	0,0043	0,0027	0,0026	0,0025	0,0023	0,0023	0,0023	0,0024
pan tostado	0,1830	0,1167	0,1105	0,1061	0,1006	0,0975	0,0973	0,1031
papas críps	0,1002	0,0639	0,0605	0,0581	0,0551	0,0534	0,0533	0,0565
cereales desayuno	0,0582	0,0371	0,0351	0,0337	0,0320	0,0310	0,0309	0,0328
pizza	0,0032	0,0020	0,0019	0,0018	0,0017	0,0017	0,0017	0,0018
pan de sándwich	0,0058	0,0037	0,0035	0,0034	0,0032	0,0031	0,0031	0,0033
galletas	0,1658	0,1057	0,1001	0,0962	0,0912	0,0883	0,0882	0,0934
cerveza		0,0134	0,0123	0,0122	0,0123	0,0124	0,0127	0,0130
pan	0,2432	0,1550	0,1468	0,1411	0,1338	0,1296	0,1294	0,1370
Total ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$)	0,77	0,54	0,51	0,49	0,46	0,45	0,45	0,48

