

MATERIA
Toxicoloxía

TITULACIÓN
Grao de Nutrición Humana e Dietética

unidade
didáctica
11

Estudo toxicolóxico de nitratos, nitritos e nitrosaminas

María Ángeles García Fernández

Área de Toxicoloxía
Departamento de Anatomía Patolóxica e Ciencias Forenses
Facultade de Ciencias

unidadesdidácticas
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DESCATALOGADO

© Universidade de Santiago de Compostela, 2014



Esta obra atópase baixo unha licenza Creative Commons BY-NC-ND 2.5
Calquera forma de reprodución, distribución, comunicación pública ou transformación desta obra non incluída na
licenza Creative Commons BY-NC-ND 2.5 só pode ser realizada coa autorización expresa dos titulares, salvo
excepción prevista pola lei. Pode acceder Vde. ao texto completo da licenza nesta ligazón:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.gl>

Deseño e maquetación

J. M. Gairí

Edita

Vicerreitoría de Estudantes,
Cultura e Formación Continua
da Universidade de Santiago de Compostela
Servizo de Publicacións
da Universidade de Santiago de Compostela

ISBN

978-84-16183-39-5

MATERIA: Toxicoloxía

TITULACIÓN: Grao en Nutrición Humana e Dietética

PROGRAMA XERAL DO CURSO

Localización da presente unidade didáctica

Bloque I. TOXICOLOXÍA XERAL

Unidade 1. Toxicoloxía: clasificación da Toxicoloxía

Unidade 2. Concepto de toxicidade. Clasificación das substancias tóxicas. Intoxicacións

Unidade 3. Mecanismos de acción tóxica. Toxicocinética.

Unidade 4. Toxicodinamia

Unidade 5. Procedementos de avaliación toxicolóxica. Estudo dos efectos xerais

Unidade 6. Estudo de efectos específicos: carcinóxese, mutaxénese e teratoxénese

Bloque II. ASPECTOS DESCRITIVOS

Unidade 7. Riscos sanitarios debidos aos alimentos. Substancias naturais nocivas en alimentos

Unidade 8. Estudo toxicolóxico dos fungos. Aspectos descritivos e fisiopatolóxicos

Unidade 9. Estudo toxicolóxico dos metais (I). Chumbo e mercurio

Unidade 10. Estudo toxicolóxico dos metais (II). Arsénico e cadmio

Unidade 11. Estudo toxicolóxico de nitratos, nitritos e nitrosaminas

Unidade 12. Estudo toxicolóxico dos hidrocarburos aromáticos policíclicos e aminas heterocíclicas

Unidade 13. Estudo toxicolóxico de bifenilos e dioxinas

Unidade 14. Estudo toxicolóxico de praguicidas. Avaliación do beneficio-risco na súa utilización

Unidade 15. Estudo toxicolóxico de insecticidas organoclorados. Clasificación

Unidade 16. Estudo toxicolóxico de insecticidas organofosforados e outros. Clasificación

Unidade 17. Estudo toxicolóxico dos materiais en contacto cos alimentos

Unidade 18. Aditivos alimentarios. Niveis de residuos vehiculados polos alimentos. Avaliación dos riscos

Unidade 19. Alimentación e cancro. Prevención

ÍNDICE

PRESENTACIÓN

OBXECTIVOS

- A. Obxectivos xerais da materia
- B. Obxectivos específicos da unidade didáctica

PRINCIPIOS METODOLÓXICOS

CONTIDOS BÁSICOS

- 1. Antecedentes
- 2. Nitratos no medio ambiente
 - 2.1. Efectos fisiopatolóxicos dos nitratos
 - 2.1.1. Metabolismo
- 3. Nitritos
 - 3.1. Efectos dos nitritos
 - 3.1.1. Metahemoglobinemia
 - 3.2. Sensibilidade da poboación infantil aos nitratos/nitritos:
 - 3.3. Recomendacións OMS (Nitratos e nitritos)
 - 3.4. Outros efectos dos nitritos
 - 3.4.1. Efecto vasomotor
 - 3.4.2. Efecto antivitaminico
 - 3.4.3. Efecto de falsas alerxias alimentarias
 - 3.5. Compostos N-nitroso
 - 3.5.1. Absorción nitrosaminas
 - 3.5.2. Nitrosaminas e cancro
 - 3.5.3. Nitrosaminas na indución de cancros humanos
- 4. Lexislación

AVALIACIÓN DA UNIDADE DIDÁCTICA

BIBLIOGRAFÍA

PRESENTACIÓN

Esta unidade didáctica englobase dentro da materia Toxicoloxía que se imparte na titulación de Grao en Nutrición Humana e Dietética.

No plan de estudos, a materia Toxicoloxía está incluída no mesmo bloque que Bromatoloxía I, Tecnoloxía do Procesado de Alimentos, Microbioloxía e Parasitoloxía. No primeiro curso xa se cursaron outras materias coma Fisioloxía Humana e Bioquímica, todas elas materias íntimamente relacionadas ca Toxicoloxía.

Esta materia impártese no primeiro semestre do segundo curso e ten unha carga lectiva de 6 créditos ECTS.

Os coñecementos adquiridos en Toxicoloxía son moi importantes para coñecer as alteracións que poden producirse no organismo. Estas alteracións prodúcense como consecuencia dunha intoxicación orixinada por diferentes substancias tóxicas. Tamén, poden producirse por outras substancias non tan tóxicas pero que si alcanzan unhas concentracións altas poden selo.

Esta materia dedica 30 horas presenciais a traballar os contidos teóricos, e 12 horas presenciais a traballar os contidos prácticos. O programa teórico está dividido en 19 unidades didácticas, as 6 primeiras dedicadas a Toxicoloxía xeral e as 13 seguintes a Toxicoloxía especial. Na Toxicoloxía especial trátanse os tóxicos específicos, e onde se engloba a presente unidade.

A unidade didáctica está deseñada para ser desenvolvida nunhas 9 horas.

OBXECTIVOS

A. Obxectivos xerais da materia

1. Coñecer os mecanismos xerais da acción de substancias químicas, sobre os sistemas orgánicos.
2. Identificar os riscos da exposición continuada de axentes químicos sobre o organismo.
3. Avaliar esa exposición nos alimentos e a súa repercusión no home como consumidor deles.
4. Adquirir a capacidade para poder discriminar cientificamente sobre o balance beneficio/risco do que pode representar a presenza de determinadas substancias engadidas nos procesos de elaboración dos alimentos.
5. Conseguir un vocabulario e terminoloxía toxicolóxica específicos.
6. Fomentar a colaboración entre os distintos membros dun grupo.
7. Manexar as fontes bibliográficas con soltura.

B. Obxectivos específicos da unidade didáctica

1. Coñecer a intoxicación producida por nitratos mediante os síntomas e datos de laboratorio.

2. Coñecer a intoxicación producida por nitritos.
3. Coñecer a intoxicación producida por nitrosaminas.
4. Analizar contaminantes de alimentos.
5. Analizar e avaliar os riscos alimentarios.

Estes obxectivos, xunto cos das unidades didácticas 7-10 e 12-19 van encamiñados á consecución dos obxectivos xerais: 1, 2 e 3, principalmente.

PRINCIPIOS METODOLÓXICOS

En liñas xerais, establecemos as seguintes orientacións metodolóxicas:

- Clases expositivas (3 horas) en grupo grande, aproximadamente 70 alumnos. Os contidos serán explicados nestas clases expositivas. Para iso, utilizaranse como apoio o encerado e o material proxectado, que será posto a disposición dos alumnos na USC virtual. As clases non serán meramente expositivas, buscarase en todo momento a participación dos alumnos formulando cuestións acerca dos contidos que se están a tratar.
- Seminarios (2 horas). A medida que se van expoñendo os contidos, pedirase aos alumnos que busquen, en horas non presenciais un caso clínico. Dito caso ten que estar relacionado con algunha intoxicación producida por algún destes tres compostos estudados. O traballo será exposto na clase.
- Titoría (1 hora) en grupo pequeno (10 alumnos por grupo). Nestas sesións resolveranse dúbidas sobre os traballos que teñen que realizar e calquera cuestión individual aparecida durante o proceso da aprendizaxe.
- Práctica de laboratorio (3 horas). Realizarán a práctica de *análise de nitratos en auga* na que se valorará a súa potabilidade segundo a concentración obtida de nitratos. As prácticas teñen como obxectivo fundamental que se fixen os coñecementos teóricos, así como adquirir destreza no manexo do material e instrumental do laboratorio.

CONTIDOS BÁSICOS

1. Antecedentes

Mayo (1985) describiu o primeiro caso de intoxicación por nitritos. Moitos exemplares de gando bovino morreron por inxerir grandes cantidades de millo verde. Mayo concluíu que se trataba dun envelenamento con potasa porque os talos contiñan unha alta porcentaxe de nitrato potásico.

En 1940 identificouse o ión nitrato como o verdadeiro axente tóxico inicial. Os nitratos acumúlanse nas forraxes verdes e son reducidos a nitritos no rumen ao ser inxeridos polos bovinos.

Colmy (1945) describiu a sintomatoloxía da metahemoglobinemia infantil. Magee e Barnes (1956) evidenciaron a síntese dunha nitrosamina, a dimetilnitrosamina, a partir de ión nitrito e aminas, e descubriron as súas potencialidades canceríxenas.

Os nitratos e nitritos comportan certa similitude química. Os nitratos son máis estables e non tóxicos e en termos de contaminación ambiental son os únicos implicados. Os nitritos son moi reactivos e presentan numerosos efectos tóxicos. Os nitratos poden transformarse en nitritos por redución, pero esta redución non é automática, nin nun alimento determinado, nin no propio organismo.

As nitrosaminas ou compostos N-nitrosados están ligados ao problema dos nitratos e nitritos, pero de forma indirecta. Na súa síntese intervén o ión NO_2^- e unha amina.

2. Nitratos no medio ambiente

A primeira fonte de consumo de nitratos é a través da auga de bebida. Parte destes nitratos proveñen da agroquímica: fertilizantes nitroxenados, excretos de animais. Como os nitratos son moi solubles, cando a planta obtén a súa parte necesaria de N_2 , a porcentaxe restante é arrastrada polas augas de drenaxe. Este N_2 acumúlase nas capas freáticas.

Este proceso depende de: a dose utilizada, a pluviosidade, a natureza do solo e do subsolo, a cobertura vexetal, o relevo, a drenaxe,... parámetros non sempre controlados polo home.

A segunda vía de inxestión de nitratos, e mesmo de nitritos son os vexetais. Nas especies vexetais prodúcense unha serie de reaccións en cadea a partir do nitróxeno mineral do chan absorbido pola raíz. Estas permiten a síntese de aminoácidos e de proteínas.

As plantas acumulan nitratos e pequenas cantidades de nitritos en vez de metabolizalos completamente debido a 3 factores:

1. Factores xenéticos (remolacha, feixóns verdes...).
2. Factores de luz de ámbito ecolóxico, condicionan a intensidade fotosintética e a síntese de moléculas altamente enerxéticas.
3. Factores de nutrición coa chegada de oligoelementos indispensables para os coenzimas das vías metabólicas de síntese.

A temperatura de almacenamento e conservación dos vexetais inflúe na interconversión entre nitratos e nitritos, así os niveis de nitratos diminúen de forma significativa a temperatura ambiente e os nitritos aumentan dramaticamente. A temperatura de refrixeración, as concentracións de nitratos e nitritos permanecen inalteradas durante polo menos 7 días.

A terceira fase de consumo é debida ao uso de nitratos e nitritos como aditivos alimentarios, esencialmente para a conservación de produtos de carnizaría. Utilízanse como antimicrobianos, estabilizantes da coloración, polos seus efectos sobre o desenvolvemento do aroma e cor rosa característica nas carnes.

O bacilo botulinum (*Clostridium botulinum*) é un microorganismo perigoso que pode desenvolverse na carne e que é susceptible de provocar toxoinfeccións. É un bacilo de tipo anaeróbico e segrega a toxina botulina que provoca no home: alteracións dixestivas, parálise muscular progresiva dos ollos, da garganta, das extremidades e morte por afectación dos músculos respiratorios. Os mamíferos,

paxaros e peixes tamén poden sufrir esta patoloxía despois de inxerir forraxe ou auga contaminada polo bacilo botulinum.

Actúan como aditivos conservadores os sales sódico e potásico de nitratos e nitritos (E-249, E-252). O efecto conservador débese: á súa capacidade para unirse a grupos $-NH_2$ de deshidroxenadas microbianas, a que reaccionan con hemoproteínas (citocromos) e a que reaccionan con grupos $-SH$ de enzimas.

2. 1. Efectos fisiopatolóxicos dos nitratos

Os nitratos non son tóxicos. Presentan efecto diurético de tipo osmótico. O ión nitrato despraza unha importante fracción de ión cloro e provoca paralelamente unha importante perda de Na^+ , e polo tanto de auga. O KNO_3 úsase en terapéutica para combater as alteracións debidas a unha hipocalemia, pois o NO_3^- asociado ao K^+ induce diuresis e elimina as carencias potásicas.

A inxestión diaria admisible de nitratos é: 0-3,7 mg NO_3^- /kg p.c.

A toxicidade por nitratos pode ser debida: a inxestión masiva destes compostos e a transformación de nitratos en nitritos pola microflora dixestiva.

2.1.1. Metabolismo

Os nitratos absórbense rapidamente a nivel do intestino delgado. Certa fracción (difícil de estimar) recíclase a nivel entero-hepático e sobre todo polas glándulas salivares. Elimínanse por vía urinaria.

Algúns autores sosteñen que se produce unha síntese endóxena de nitratos e nitritos no propio intestino por bacterias. O perigo dos nitratos reside na súa eventual transformación a nitritos dentro do organismo. O paso de NO_3^- a NO_2^- necesita enerxía e non se produce de forma espontánea. Nos medios biolóxicos realízase mediante o enzima nitrato reductasa que está presente nas plantas e nas bacterias, pero está ausente nos tecidos animais (pH: 6-6,4). Na cavidade bucal hai pequenas cantidades de nitritos que proveñen da acción da flora sobre os nitratos de orixe alimenticia ou sobre os nitratos reciclados polas glándulas salivares.

O pH de acción da nitrato-reductasa oscila entre 6-6,4. No resto do tubo dixestivo esta redución só é posible en condicións patolóxicas (aclorhidria gástrica) Existen dúas categorías de organismos capaces de efectuar rapidamente esta transformación de NO_3^- a NO_2^- :

- Ruminantes, debido á forraxe inxerida rica en NO_3^- . O seu rumen ten un pH neutro e a flora é moi abundante. Se a produción de NO_2^- é excesiva pode producirse a morte por metahemoglobinemia.
- Bebés ata os 4 meses son especialmente sensibles á inxestión de nitratos.

3. Nitritos

Os nitritos poden estar presentes nos alimentos por tres vías:

1. Por redución bacteriana de nitratos, presentes como contaminantes en alimentos, ou como consecuencia do seu uso como aditivos.

2. Conversión de nitratos en nitritos polas bacterias nitrificantes (alimentos, saliva e TGI).
 3. Tóxicos derivados de nitratos: vexetais (espinacas, cenorias, aumentando durante o almacenamento), tubérculos, carnes curadas, etc.
- A inxesta diaria estimada de nitritos a través da dieta en varios países europeos varía entre 0,7-8,7 mg/día.

3.1. Efectos dos nitritos

Os máis coñecidos son:

- Metahemoglobinemia.
- Formación de compostos canceríxenos, nitrosaminas.
- Outros efectos máis difusos.

3.1.1. Metahemoglobinemia

A hemoglobina (Hb) ten unha importancia vital. Representa un modelo molecular ideal. É unha heteroproteína eritrocitaria formada por unha cadea proteica, a globulina e por un grupo prostético, o grupo hemo.

Para que a Hb poida desenvolver a súa función vital como pigmento respiratorio o Fe do grupo hemo estará en estado ferroso (Fe^{2+}).

A metahemoglobinemia é a acumulación anormal no glóbulo vermello de metaHb, unha forma de Hb non funcional co Fe do grupo hemo en estado férrico (Fe^{3+}). Esta forma oxidada é reversible. No home, en condicións normais, hai aproximadamente un 0,8 % de Hb total en forma de metaHb. Esta metaHb fórmase espontaneamente, probablemente debido a fenómenos complexos de autooxidación e os seus niveis estabilízanse mediante sistemas enzimáticos redutores contidos nos eritrocitos.

Existen varios tipos de metahemoglobinemias, as máis graves son de tipo molecular. Proveen dunha conformación anormal dunha das cadeas proteicas da globina ou dunha deficiencia dos sistemas enzimáticos eritrocitarios de protección. Estes últimos sistemas poden estar saturados pola acción de axentes tóxicos que oxidan o Fe do hemo (nitritos = tóxicos metahemoglobinizantes).

Os nitritos son axentes metahemoglobinizantes directos, os nitratos son indirectos, necesitan unha previa redución a NO_2^- .

O mecanismo molecular da conversión Hb-metaHb por acción de nitritos é pouco coñecido. A hipótese máis clásica admite que cada mol de oxiHb (O_2Hb) transformado en metaHb determina a oxidación de 1,5 moles de nitrito en nitrato sen liberación de O_2 .

A nivel clínico, o efecto metahemoglobinizante dos nitritos foi moi estudado. Observáronse casos de metahemoglobinemias por nitritos en diferentes condicións:

- Sobredose en conservas de carne ou de charcutería.
- Confusión accidental co NaCl.
- Inxestión involuntaria.

Por inxestión de nitratos, tamén se detectaron casos de metahemoglobinemia:

- Inxestión de verduras ou de augas moi ricas en nitratos.
- Sobredoses de medicamentos de KNO_3 coa presenza subxacente dunha flora reductora nitritóxena activa, xa sexa nos alimentos, na auga de bebida ou no tubo dixestivo.

3.1.1.1. *Sintomatoloxía*

- Cianose que é perceptible cando a metaHb excede aproximadamente o 10 % da poboación de glóbulos vermellos.
- Coloración da pel e das mucosas grisácea que se volve anegrada nos casos avanzados.
- Se a metahemoglobinemia excede o 20 % aparecen signos clínicos como: cefaleas, vertixes, taquicardias, astenia xeral.
- Por encima do 60 % prodúcense alteracións do coñecemento xunto con diversos signos neurolóxicos: rixidez, curvaturas, síndrome piramidal, alteracións oculares,...
- Por encima de 70 %, a intoxicación pode ser mortal.

3.1.1.2. *Tratamento*

Consiste na indución da redución da metaHb. Nas formas leves ou moderadas adminístranse doses elevadas de ácido ascórbico. Nos casos límite, onde o tratamento con ácido ascórbico é insuficiente, adminístrase azul de metileno.

Os casos mortais de metahemoglobinemia son frecuentes nos ruminantes, pero non no home debido a que:

- A acidez gástrica limita a actividade reductora da flora estomacal, o que permite unha importante absorción de nitratos. Os nitritos poden oxidarse a nitratos por acción de catalasas asociadas á xantina oxidasa.
- Existen no organismo tres sistemas enzimáticos de redución, que rexeneran a Hb a partir da metaHb. Estes sistemas localízanse nos eritrocitos e funcionan con cofactores reducidos de NAD ou NADP.
- A poboación infantil é moi sensible aos nitratos/nitritos porque a acidez gástrica está diminuída, que favorece a proliferación de microorganismos reductores de nitratos a nitritos antes da súa total absorción.

3.2. **Sensibilidade da poboación infantil aos nitratos/nitritos:**

- A inxesta de auga en nenos é case 10 veces superior á dos adultos por unidade de peso corporal.
- A hemoglobina fetal (60-80% en recentemente nados) oxidase máis facilmente a metahemoglobina.
- Desenvolvemento incompleto do sistema NADH-metaHb reductasa en recentemente nados e pequenos, que salvo casos raros de deficiencia

enzimática hereditaria, parece desaparecer ao cabo dos 3-4 meses de vida.

3.3. Recomendacións OMS (Nitratos e nitritos)

1. As preparacións de leite en po para lactantes deben reconstituírse con auga con baixas concentracións de nitratos.
2. O consumo de verduras con baixo contido en nitratos.
3. Non engadir nitratos/nitritos como conservantes aos alimentos para bebés.

Os nitratos e nitritos non son directamente carcinóxenos, pero poden reaccionar con outros compoñentes da dieta e formar mutáxenos e carcinóxenos.

3.4. Outros efectos dos nitritos

En experimentacións toxicolóxicas a longo prazo en animais de laboratorio con doses moi altas de NO_3^- e NO_2^- incorporados á alimentación ou á auga de bebida observáronse efectos antitiroideos e efectos mutáxenos. Estes efectos non están directamente asociados ao NO_2^- senón que poden ser consecuencia da hipoxia inducida de forma crónica nos animais.

Os nitritos posúen outros efectos:

- Efectos vasomotores.
- Efectos antivitaminicos.
- Efectos de falsas alerxias alimentarias.

3.4.1. Efecto vasomotor

O ión nitrito é un axente vasodilatador directo, mentras que o nitrato só é activo nos compostos orgánicos. Estes derivados nitrosados empréganse desde hai tempo para combater a anxina de peito.

Estudos epidemiolóxicos americanos relacionaron altos contidos de nitratos na auga de bebida cunha precoz aparición de hipertensión. Se os contidos de nitratos oscilaban entre 19 e 125 ppm, a hipertensión aparecía entre os 50 e 59 anos. En individuos control, a hipertensión aparecía entre 70 e 79 anos.

Segundo estes estudos, nitratos e nitritos poderían exercer efectos opostos sobre a tensión arterial realizando accións máis marcadas nos organismos que xa presentaban hipertensión.

3.4.2. Efecto antivitaminico

Algúns autores evidenciaron que os nitritos determinaban unha certa destrución dalgunhas vitaminas (vit. A, Vit. B, tiamina, riboflavina) nos alimentos. Os

mecanismos moleculares non se coñecen e os efectos non teñen unha repercusión visible no animal debido ás dificultades de adaptación do organismo.

3.4.3. Efecto de falsas alerxias alimentarias

Outros autores evidenciaron que o nitrito sódico orixinaba falsas alerxias alimentarias asociadas a alteracións histamínicas e non reflicten un mecanismo inmunolóxico. Estas alteracións aparecen ás 12 horas despois da ingestión e consisten en urticarias e cefaleas vasomotrices.

FAO/OMS estableceron as Inxestas Diarias Admisibles (IDA):

- NO_2^- : 0-0,07 mg nitrito/kg p.c.
- NO_3^- : 0-3,7 mg nitrato/kg p.c.

3.5. Compostos N-nitroso

Nitrosaminas: derivados de aminas secundarias.

Nitrosamidas: N-nitroso derivados de ureas substituídas, carbamatos, guanidinas e compostos similares.

Os seus precursores están amplamente distribuídos nos alimentos:

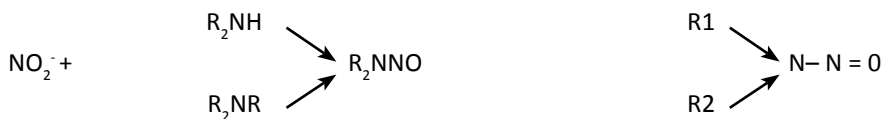
Aminas secundarias: presentes en diferentes alimentos, como peixes, ovos, queixos e carnes.

Son precursores inocuos e naturais nos alimentos: aminoácidos como prolina, arginina, lisina, lecitina, outeiro, creatinina.

Alcaloides presentes en especies, cuxas mesturas se utilizan para curar carnes, como piperidina na pementa negra, poden dar lugar á formación de compostos N-nitroso.

Outros precursores aparecen nos alimentos como contaminantes: praguicidas, aditivos,... e outros precursores fórmanse no cociñado: pirrolizidinas e piperidinas presentes no cheiro da carne asada, ou por descarboxilación da prolina a pirrolidina a altas temperaturas.

A síntese química de compostos N-nitrosados prodúcese por: acción do ácido nitroso, ou ión nitrito, sobre unha amina secundaria ou mesmo terciaria.



O NO_2^- en medio acuoso pode sufrir dúas protonacións sucesivas formándose ácido nitroso (HNO_2) e posteriormente o ión do ácido nitroso (H_2ONO), que orixinan tres compostos:

- O ión nitrosonium (NO^+)
- O anhídrido nitroso (N_2O_3)
- O haloxenuro de nitrosilo ($\text{O}=\text{N}-\text{X}$)

3.5.1. Absorción nitrosaminas

A absorción pode ocorrer por 3 vías:

- Pulmonar (nitrosaminas volátiles)
- Tracto gastrointestinal
- Pel

As nitrosaminas metabolízanse eficientemente no fígado. O 60 % das N-nitrosodialquilaminas degrádanse a CO₂ e exhálanse. Unha pequena parte excrétase por ouriños e unha porción insignificante por feces.

As Nitrosaminas son os carcinóxenos químicos máis potentes en probas de laboratorio e a produción de cantidades mesmo pequenas no organismo pode ser importante.

Provocan distintos tipos de cancro: esófago, farinxe, cavidade nasal, ril, lingua, estómago, pulmóns, pel,...

O risco para o home pode residir:

- Na exposición directa aos nitrosocompostos como tales (alimentos, atmosfera,...).
- Formación destes *in vivo* a partir de precursores adecuados, xa que o pH ácido do estómago podería favorecer a nitrosación.

As catro nitrosaminas máis importantes nos alimentos son:

- Nitrosodietilamina
- Nitrosodimetilamina
- Nitrosopirrolidina
- Nitrosopiperidina

3.5.2. Nitrosaminas e cancro

Poden esbozarse as seguintes ideas:

1. Acción canceríxena das nitrosaminas de sínteses: é indubidable xa que 75 delas inducen tumores no animal de laboratorio afectando a diferentes órganos (fígado, pulmóns, estómago, riles, páncreas, esófago, vexiga, lingua,...).
2. Presenza de nitrosaminas na alimentación. Ender e col. (1964) observaron en ratas, que a fariña de arenque conservada con nitritos de dimetilnitrosamina causaba lesións de fígado.
3. Os alimentos implicados son produtos de orixe cárnica conservados simultaneamente por salgadura e nitritos, algúns queixos, bebidas alcohólicas, en especial cervezas.

3.5.3. Nitrosaminas na indución de cancros humanos

Fine (1977) calculou o grao de exposición do ser humano aos compostos N-nitrosados estudando as diferentes fontes eventuais (alimentos, medio ambiente,

síntese *in vivo*,...). Avaliou entre 1-6 µg o contido en nitrosaminas diariamente achegado na alimentación.

A formación *in vivo* a partir de precursores (nitratos ou nitritos e aminos) é próxima a 7 µg por día. Podemos preguntarnos, se estes compostos inxeridos a estes niveis participan na formación de cancros? Isto é difícil de responder e de poder establecer unha dose exenta de perigo para un axente canceríxeno. O desenvolvemento dun tumor pode ser debido ao efecto acumulativo de varios axentes canceríxenos que afectan o organismo. A extrapolación resulta imposible.

4. Lexislación

Regulamento (UE) nº 1258/2011 da Comisión do 2 de decembro de 2011 que modifica o Regulamento (CE) nº 1881/2006 da Comisión do 19 de decembro de 2006, polo que se fixa o contido máximo de determinados contaminantes nos produtos alimenticios. L364 (20/12/2006)

AVALIACIÓN DA UNIDADE DIDÁCTICA

A cualificación final da materia farase mediante avaliación continua e a realización dunha proba final, tendo en conta os seguintes aspectos, que se resumen:

- Cualificación obtida no exame final. Suporá o 70% da cualificación da materia. O exame constará de preguntas curtas conceptuais e/ou preguntas tests.
- A avaliación continua farase por medio de controles escritos, traballos entregados, participación na aula e prácticas de laboratorio. Así, a cualificación obtida na realización dos traballos en grupo (seminarios) e outras actividades académicas dirixidas suporán o 10% da cualificación da materia.
- A cualificación obtida na realización das prácticas de laboratorio suporá o 20 % da calificación da materia (15% por realizar a práctica e entregar unha memoria da mesma ao finalizar e o 5% por responder unha pregunta sobre a práctica xunto co exame teórico).
- A asistencia ás prácticas de laboratorio é obrigatoria para superar a materia.
- Para superar a materia requírese que o alumno alcance una puntuación mínima no exame final dun 35%.

Tendo en conta as anteriores premisas a avaliación da unidade didáctica formará parte tanto do exame final como da avaliación continua. No exame final poñeranse algunhas cuestións do tema. Na clase de seminario será avaliada tanto a exposición do traballo como a capacidade de resolución das cuestións plantexadas. Tamén forma parte da avaliación o traballo e a habilidade para a realización da práctica de laboratorio.

A distribución da avaliación total da unidade didáctica será a mesma ca da materia tendo en conta as proporcións: (a) exame 70%, (b) traballos 10%, (c) prácticas de laboratorio 20% (realización da práctica + memoria 15%, pregunta escrita da práctica no exame final 5%).

BIBLIOGRAFÍA

- CAMEÁN, A; REPETTO, M. (2006): *Toxicología Alimentaria*, Madrid: Ed. Díaz de Santos.
- CONCON, J. M. (1988): *Food Toxicology: Part A y B*, Nueva York: Marcel Dekker Inc.
- DERACHE, R. (1990): *Toxicología y seguridad de los alimentos*, Barcelona: Ed. Omega.
- FAN, A. M.; CHANG, L. W. (1996): *Toxicology and risk assessment. Principles, methods, and application*, Nueva York: Ed. Marcel Dekker Inc.
- HILL, M. (1991): *Nitrates and nitrites in food and water*, Nueva York: Ellis Horwood.
- HODGSON, E.; SMART, R. C. (2001): *Introduction to Biochemical Toxicology*, Nueva York: 3ª ed, Ed. Wiley-Interscience.
- KLAASSEN, C.D.; WATKINS, J.B. Casarett y Doull (2005): *Fundamentos de Toxicología*. Edición en español revisada por M. López-Rivadulla, Madrid: Ed. McGraw-Hill Interamericana.
- NIESINK, R. J. M., DE VRIES, J. HOLLINGER, M. A. (1996): *Toxicology: principles and applications*, Boca Raton: CRC Press,.
- REPETTO, M. (1995): *Toxicología Avanzada*, Madrid: Díaz de Santos.
- REPETTO, M.; REPETTO, G. (2009): *Toxicología Fundamental*, Madrid: 4ª Ed. Díaz de Santos.
- SHIBAMOTO, T. BJELDANES, L. F. (1993): *Introduction to food toxicology*, Nueva York: Academic. Press Inc.
- SKOOG, D. A.; WEST, D. M. (1992): *Análisis Instrumental*, México: Ed. Mc Graw Hill.
- TU, A. T. (1992): Food Poisoning in handbook of natural toxins, Nueva York: Marcel Dekker Inc., vol. 7.
- WALDRON, K. W., JOHNSON, I. T.; FENWICK, G. R. (1993): *Food and Cancer Prevention: Chemical and Biological Aspects*, Cambridge: The Royal Society of Chemistry.
- WATSON, D. (1993): *Safety of chemicals in food*, Nueva York: Ed. Ellis Horwood.
- WATSON, D. (1998): *Natural toxicants in food*, Londres: CRC Press.
- WINTER, C. K., SEIBER, J. N.; NUCKTON, C. F. (1990): *Chemicals in the Human Food Chain*, Nueva York: Ed. Van Nostrand Reinhold.



Unha colección orientada a editar materiais docentes de calidade e pensada para apoiar o traballo do profesorado e do alumnado de todas as materias e titulacións da universidade

unidades didácticas
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA