



Revista de Toxicología

ISSN: 0212-7113

revista@aetox.es

Asociación Española de Toxicología
España

Molina Périz, E.; Mañes, J.; Manyes, L.
Evaluación del riesgo de exposición dietética a acrilamida en la población española y
valenciana
Revista de Toxicología, vol. 33, núm. 1, -, 2016, pp. 20-30
Asociación Española de Toxicología
Pamplona, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91946517004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Evaluación del riesgo de exposición dietética a acrilamida en la población española y valenciana

Molina Périz, E.*, Mañes, J. Manyes, L.

Laboratorio de Seguridad alimentaria y toxicología. Facultat de Farmàcia. Universitat de València. Vicent Andrés Estellés s/n 46100, Burjassot (València).

Resumen: Al declarar la acrilamida como un probable carcinógeno en humanos, diferentes trabajos han tratado de esclarecer si la exposición dietética en humanos puede constituir un riesgo para la salud, no obstante, las publicaciones sobre la población española han sido englobadas en macroestudios no específicos o se refieren exclusivamente a población infantil. El objetivo del presente trabajo fue realizar una evaluación del riesgo de exposición dietética a la acrilamida en la población española y valenciana. A partir de la revisión de la información sobre la toxicidad de acrilamida y su presencia en alimentos se calculó la exposición dietética al tóxico a través del método determinista. 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. La población adulta española duplica la exposición estimada por el estudio europeo EPIC. La población más expuesta es la infantil seguida de la femenina. La población valenciana está menos expuesta que la española aunque ambas se encuentran en el mismo nivel que la población europea. Los adultos españoles presentan el mismo riesgo de neurotoxicidad y menor riesgo de tumores mamarios que el calculado a nivel internacional en 2011 por la FAO/OMS. En cambio la población infantil presenta un riesgo de neurotoxicidad cuatro veces menor. El principio de precaución debe prevalecer en tanto no se obtengan datos más concluyentes de toxicidad.

Palabras clave: Acrilamida; Dieta; Evaluación del riesgo; MOE; Toxicidad

Abstract: Risk assessment of dietary exposure to acrylamide in Spanish and Valencian population

As a result of declaring acrylamide as a probable human carcinogen, different studies attempted to clarify whether dietary exposure in humans can establish a health risk. However, the literature concerning Spanish population has been subsumed in non-specific macro studies or it refers exclusively to children. The aim of this study was to make a risk assessment of dietary exposure to acrylamide in the Spanish and Valencian population. Based on reviewing the information about the toxicity of acrylamide and its presence in food, dietary exposure to the toxic substance was calculated by a deterministic method. Foods that have a higher contribution to daily intake of acrylamide are bread, toasted bread, biscuits, crisps and breakfast cereals, followed by roasted coffee and beer. The Spanish adult population doubles the exposure estimated by the EPIC study. The most exposed population is children followed by the female one. The Valencian population is less exposed than the Spanish as a whole though both are on the same level, as the European population. Spanish adults have the same risk of neurotoxicity and lower risk of mammary tumors than the international value calculated in 2011 by the FAO/WHO. However the child population has a risk of neurotoxicity four times lower. The precautionary principle must prevail while more conclusive toxicity data is not achieved.

Keywords: Acrylamide; Diet; Risk assessment; MOE; Toxicity

Abreviaturas

ALARA	Tan bajo como sea razonablemente posible
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit

*e-mail: emperiz@gmail.com

EDT	Estudio de Dieta Total
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
ENIDE	Evaluación Nutricional de la Dieta Española
EPIC	Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición
IARC	Agencia Internacional de Investigación del cáncer
JECFA	Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios
MAGRAMA	Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente
MOE	Margen de Exposición
NOAEL	Nivel sin efecto adverso observable (No observed adverse effect level)
OMS	Organización Mundial de la Salud
TTC	Umbral de preocupación toxicológica (Threshold of Toxicological Concern)

Introducción

Acrilamida es un compuesto tóxico clasificado en el grupo 2A, “probable carcinogénico en humanos” por IARC (1994) sobre la evidencia de estudios en animales. Existen tres fuentes de exposición: ocupacional, tabaco y dieta. En los alimentos, el tóxico se forma en aquellos que presentan un alto contenido en almidón y se cocinan a elevadas temperaturas, principalmente durante el proceso de dorado (Tareke et al., 2002). Aunque el mecanismo de formación principal es a partir de aminoácidos libres durante la reacción de Maillard, el tóxico también puede formarse por degradación del aceite de fritura a partir de la acroleína procedente del glicerol y mediante la deshidratación/descarboxilación de ácidos orgánicos comunes como el ácido málico, láctico o cítrico (Moreno Navarro et al., 2007).

Desde la detección de acrilamida en alimentos fritos y horneados con alta proporción de almidón y azúcares reductores, numerosos estudios han tratado de esclarecer si efectivamente, las dosis ingeridas por un consumidor medio podrían constituir un riesgo para la salud. En España los hidratos de carbono ocupan el 40% de la ingesta energética total según la Evaluación Nutricional de la Dieta Española (ENIDE) (AECOSAN, 2011).

A pesar de existir algunas publicaciones sobre la exposición alimentaria en la población española, éstas han sido realizadas sobre grupos de población muy concretos como población infantil (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 localizado ningún estudio que evalúe la exposición a acrilamida bajo la perspectiva del Estudio de Dieta Total (EDT).

El objeto del presente trabajo es sintetizar la información actual sobre acrilamida y realizar una evaluación del riesgo de exposición dietética en la población española y valenciana. Para ello se realizó una búsqueda y revisión de artículos sobre la toxicidad de acrilamida y su presencia en alimentos. Posteriormente se calculó la exposición dietética al tóxico a través del método determinista y finalmente se evaluó el riesgo que representa para la salud. Se utilizaron diferentes combinaciones de descriptores (acrilamida, alimentos, biodisponibilidad, carcinogenicidad, evaluación de riesgos, exposición, genotoxicidad, infertilidad, inmunotoxicidad, metabolismo, neurotoxicidad, reproducción, teratogenia, toxicidad, toxicocinética) en las bases de datos (*Scopus, Knowledge of Science, Pubmed, Google Académico, Joint Research Centre of European Comisión*)

1.1 Factores que intervienen en la formación de acrilamida

En el proceso de formación influyen diversos factores como la cantidad y tipo de carbohidratos y aminoácidos, la presencia de precursores así como la relación tiempo-temperatura del proceso (Tareke et al., 2002), entre otros.

La asparragina es el aminoácido causante de la reacción (Zyzak et al., 2003). Durante la reacción de Maillard, el aminoácido reacciona con los azúcares reductores para formar el compuesto tóxico. En cambio, cuando la acrilamida se forma mediante otras rutas (acroleína o deshidratación/descarboxilación de ácidos orgánicos) no hay intervención de la asparragina (Matthäus et Haase, 2014).

Los azúcares de cadena más corta presentan mayor reactividad debido a que el carbonilo se encuentra en mejor disposición para el ataque nucleófilo de asparragina (Zyzak et al., 2003). La fructosa forma más acrilamida que la glucosa en tiempos de calentamiento comparables, debido a que durante el calentamiento los azúcares deben solubilizarse para reaccionar con la asparragina (Van Der Fels-Klerx et al., 2014).

En la reacción de Maillard, la formación comienza por encima de los 120°C y se acelera a partir de 150°C (Masson et al., 2007), en cambio, a través de la descomposición del aceite de fritura, el proceso se produce al superar los 200°C (Matthäus y Haase, 2014). En la superficie del producto alimenticio se alcanzan las temperaturas con mayor rapidez que en el centro, por lo que el 99% de acrilamida se encuentra principalmente en esta zona (Moreno Navarro et al., 2007; Friedman, 2015). El índice de pardeamiento puede considerarse como un indicador fiable de la concentración de acrilamida (Isleroglu et al., 2012) en el que basar técnicas fiables, rápidas y de bajo coste para la inspección en línea de procesado (Mogol y Gökmen, 2014).

La humedad de la matriz tiene distinta influencia dependiendo de la matriz, así, en los productos a base de cereales, el contenido de humedad no afecta a la formación de acrilamida (Curtis et al., 2010), en cambio, en el caso de las patatas sometidas a fritura, la deshidratación producida durante el proceso impide que la distribución de la temperatura en el producto sea homogénea y la reacción de Maillard se acelera al superar los 150°C, principalmente en las zonas donde la humedad se encuentra por debajo de los valores críticos (Masson et al., 2007).

Por otro lado, la acidez del alimento disminuye la formación de acrilamida al hacer que el grupo amino de la asparragina adquiera protones e impida su unión con los azúcares reductores (Mestdagh et al., 2008).

Los aceites más insaturados producen una concentración de acrilamida mayor que los aceites con menor grado de insaturación (Lim et al., 2014b). Por otro lado, la reutilización del aceite de fritura incrementa la formación de acrilamida en comparación con el mismo proceso en aceite nuevo (Masson et al., 2007; Lim et al., 2014a) y se correlaciona significativamente con la formación de compuestos polares (Urbančič et al., 2014).

Múltiples estudios se centran en la investigación de la influencia de la adición de sustancias en el proceso de elaboración. Un ejemplo son los antioxidantes, que inhiben la formación de acrilamida dependiendo principalmente de su concentración y estructura molecular (Kahkeshani et al., 2015; Xu et al., 2015). El mecanismo parece basarse en la capacidad para atrapar o proporcionar grupos carbonilo y, respectivamente, disminuir o promover la formación de acrilamida (Liu et al., 2015). Estudios en sistemas modelo con vitaminas solubles en agua muestran un potente efecto inhibitorio de la reacción de la formación de acrilamida, aunque el efecto no es tan evidente en alimentos reales (Zeng et al., 2009).

Otros aspectos con influencia en la formación de acrilamida tienen relación con los factores agronómicos (niveles de asparragina o de azúcares reductores en la materia prima), con el pretratamiento de la

materia prima antes del proceso de elaboración principal (escaldado, vacío, secado, tratamiento enzimático, fermentación, inmersión en ácidos, etc.) y con el tipo de tratamiento (método de aplicación de calor).

1.2 Situación legislativa actual

Según la legislación europea vigente, la 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). Esta directiva fue transpuesta al ordenamiento jurídico español mediante el Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano.

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 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). 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 el consumo.

1.3 Caracterización del peligro: Metabolismo y efectos asociados a la exposición

Acrilamida se absorbe a través de todas las vías de exposición, aunque la vía oral es la más completa (Erkekoğlu et al., 2010). Una vez absorbida puede sufrir una epoxidación en el citocromo P450 CYP2E1 dando lugar a glicidamida (Kraus et al., 2013; Moreno Navarro et al., 2007) o ser conjugada con glutatión mediante la glutatión-S-transferasa para posteriormente excretarse por orina como ácido mercaptúrico (Sumner et al., 2003; Moreno Navarro et al., 2007; Ruenz et al., 2015). Tanto acrilamida como glicidamida son moléculas hidrosolubles que se distribuyen ampliamente por todos los tejidos corporales (Erkekoğlu et al., 2010; Schettgen et al., 2004) y pueden formar complejos con restos aminoácidos de hemoglobina (Morales y Rufián, 2004; FAO/OMS, 2004). Varios estudios apoyan la teoría de que glicidamida es la responsable de los efectos genotóxicos, clastogénicos y mutagénicos (Spivey, 2010; Pingarilho et al., 2013) puesto que participa en la formación de aductos de ADN (Beland et al., 2013).

En cuanto a la carcinogenicidad, la acrilamida es una sustancia "sin umbral" fiable de modo que, por un lado, no existe un riesgo cero de exposición (OMS, 2002) y por otro, el riesgo aumenta al incrementarse la exposición (Erkekoğlu et al., 2010).

Según la evidencia de estudios in vitro e in vivo, la acrilamida es un compuesto genotóxico (Mei et al., 2010; Bandarra et al., 2013), clastogénico (Jiang et al., 2007; Zhang et al., 2008; Baum et al., 2008; Wolf et al., 2008; Recio et al., 2010; Mei et al., 2010; Pingarilho et al., 2013), carcinógeno (Ehlers et al., 2013; Yener et al., 2013; Beland et al., 2013; Maronpot et al., 2015; Kleijnans et al., 2015; Ishii et al., 2015) y neurotóxico (Moreno Navarro et al., 2007; Lopachin y Gavin, 2012; Tarskikh et al., 2013). Además presenta toxicidad reproductiva en ratones y ratas

macho (Morales et al., 2004; Ghanayem et al., 2010; Khalil et al., 2014; Sen et al., 2015; Katen et al., 2015).

Los estudios en roedores avalan un incremento en la incidencia de varios tipos de tumores dependiendo del sexo (Beland et al., 2013). Sin embargo, los estudios epidemiológicos en seres humanos aportan información confusa respecto a esta asociación, encontrando estudios que no observan asociaciones tan evidentes (Mucci et al., 2003; Mucci et al., 2006; Pelucchi et al., 2006; Hogervorst et al., 2008; Wilson et al., 2009a; Wilson et al., 2009b; Larsson et al., 2009; Obon-Santacana et al., 2013), y otros que informan sobre asociación significativa entre el consumo de acrilamida y mayor riesgo de algunos tipos de cáncer como el de ovario (Hogervorst et al., 2007; Beland et al., 2013), de endometrio (Hogervorst et al., 2007; Obon-Santacana et al., 2014), de mama (Pedersen et al., 2010) así como un posible aumento del 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).

Actualmente, parece menos claro el efecto de la acrilamida en el desarrollo embrionario y postnatal que sus efectos genotóxicos, no obstante, los ensayos en modelos animales confirman mutagénesis de células germinales (Ghanayem et al., 2010), toxicidad del desarrollo del cerebro (Allam et al., 2011) y se relaciona con inferior peso al nacer (Allam et al., 2011; Sen et al., 2015). El bajo peso al nacer también se ve confirmado mediante estudios epidemiológicos (Duarte-Salles et al., 2013; Pedersen et al., 2012) y estudios con biomarcadores en cordón umbilical de humanos (Kleinjans et al., 2015).

Respecto a la inmunotoxicidad, los factores de riesgo modificables de los tumores malignos linfáticos todavía son parcialmente desconocidos pero algunos autores apuntan hacia una posible relación con acrilamida (Baum et al., 2008; Mei et al., 2010; Bongers et al., 2012; Fang et al., 2014).

Material y métodos

Para la realización del presente artículo se ha realizado una búsqueda y revisión de información sobre la toxicidad de acrilamida y su presencia en alimentos en diferentes fuentes. Se ha calculado la exposición dietética al tóxico a través del método determinista para evaluar el riesgo que representa acrilamida para la salud. Las principales fuentes de datos consultadas han sido *Scopus*, *Knowledge of Science*, *Pubmed*, *Google Académico*, *Joint Research Centre of European Comisión*. Se han utilizado combinaciones de los siguientes descriptores: acrilamida, alimentos, biodisponibilidad, carcinogenicidad, evaluación de riesgos, exposición, genotoxicidad, infertilidad, inmunotoxicidad, metabolismo, neurotoxicidad, reproducción, teratogenia, toxicidad, toxicocinética. Respecto a la situación legislativa de acrilamida, se ha consultado el ordenamiento jurídico vigente tanto a nivel europeo como español.

Resultados y discusión

3.1. Determinación de la exposición a acrilamida

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: aminas 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, algunos autores (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 en los estudios (Hariri, 2015).

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 (Ferrari et al., 2013).

El propósito de este apartado es realizar una aproximación sobre la ingesta de acrilamida en la población española basada en los datos de ENIDE (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. A pesar de ello, el enfoque del EDT es perfectamente relevante para acrilamida (Vin et al., (2014)).

Para la estimación de la exposición a acrilamida se ha utilizado la aproximación determinista en la que se asume que toda la población consume la misma cantidad de alimentos y que éstos tienen la misma cantidad de acrilamida utilizando valores promedio. Posteriormente se realiza el sumatorio de todas las ingestas provenientes de cada uno de los alimentos (Dorne et al., 2009). Las fuentes utilizadas para la obtención de datos se exponen en la tabla 1. Para calcular el contenido de acrilamida en alimentos se han seleccionado publicaciones españolas y fuentes de organismos oficiales.

Tabla 1. Fuentes de datos para el cálculo de la ingesta diaria de acrilamida.

Dato	Fuente	Período del dato
Contenido de acrilamida en alimentos	Valores publicados en diferentes estudios, agrupación y cálculo de la media de grupo (FAO/OMS. Codex Alimentarius (2004); Bermudo et al., (2006); Morales et al (2008); EFSA (2011); Delgado-Andrade et al., (2012); Loaec et al., (2014))	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)

3.2. Limitaciones en el cálculo de ingesta diaria de acrilamida de la población:

- Aproximaciones que pueden subestimar la exposición: por un lado, las patatas fritas no se han contemplado por falta de una fuente fiable de datos de consumo aunque se incluyen en patatas

procesadas. Por otro lado, se ha desechado el consumo de algunos alimentos en la edad entre 5-14 años sin añadirlo al resto de edades (café y derivados, chocolate negro y cerveza).

- Aproximaciones que pueden sobreestimar la exposición: se ha considerado que la totalidad del producto consumido ha sido cocinado mediante un proceso que aumente el nivel de acrilamida
- Aproximaciones en ambos sentidos: el uso de contenido medio de acrilamida en los alimentos y de peso medio de la población española del año 2001 (últimos datos estadísticos publicados). (INE, 2001).

Para la comparación de datos de exposición diaria a acrilamida de la población española se han utilizado los datos publicados que se relacionan en la tabla 2.

Tabla 2. Datos de consumo de acrilamida dietética en otras poblaciones y recomendaciones internacionales.

Población – País	Estimación ingesta AA ($\mu\text{g/kg pc/día}$)	Fuente
Población adulta		
Internacional	1-4	FAO/OMS, 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 \pm 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 \pm 0.1	Obon-Santacana et al., 2014
España	0.3 \pm 0.2	Obon-Santacana et al., 2014
Francia	0.4 \pm 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	Sirot 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 $\mu\text{g/día}$ = 0.28 $\mu\text{g/kg pc/día}$ para un peso medio de 76.2 kg

(2) 18.2 $\mu\text{g/día}$ = 0.28 $\mu\text{g/kg pc/día}$ para un peso medio de 64.8 kg

(3) 29.83 $\mu\text{g/día}$ = 0.80 $\mu\text{g/kg pc/día}$ para un peso medio de 36.9 kg

3.3 Determinación de la exposición a acrilamida en la población española

Según los datos de consumo per cápita publicados por MAGRAMA (2013) y el valor medio de acrilamida contenido en los alimentos, se

realiza una estimación de la contribución de cada grupo de alimentos a la exposición dietética diaria de acrilamida.

Según los porcentajes reflejados en la figura 1, 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.

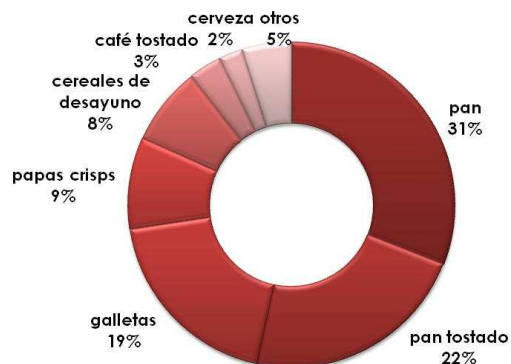


Figura 1. Contribución de los distintos grupos de alimentos a la ingesta diaria de acrilamida

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 3).

Tabla 3. Ingesta de acrilamida en la población española ($\mu\text{g/kg peso corporal/día}$) según las bases de datos consultadas

Población española	MAGRAMA, 2013		ENIDE, 2011	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
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

Según la estimación calculada a partir del consumo en los hogares de la base de datos de MAGRAMA (2013), la exposición a acrilamida en niños y niñas españolas entre 5-14 años (0.89 y 0.92 $\mu\text{g/kg pc/día}$, respectivamente) se encuentra en el tercio inferior de la estimación realizada por el Comité de Expertos de FAO/OMS (2005) para un consumidor extremo (0.6-3.5 $\mu\text{g/kg pc/día}$) y en la parte más baja de la media europea (0.70-2.05 $\mu\text{g/kg pc/día}$). 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 $\mu\text{g/kg pc/día}$). No obstante, al comparar los datos con la población francesa, la población infantil española se encuentra expuesta ligeramente por encima de la francesa (0.69 $\mu\text{g/kg pc/día}$).

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

Siguiendo con los datos del MAGRAMA, la ingesta estimada para la población adulta masculina (figuras 2 y 3) excluyendo 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 0.47-0.50 $\mu\text{g/kg pc/día}$, equiparable a la población francesa (0.50

$\mu\text{g/kg pc/día}$) y se encuentra en el centro del intervalo calculado para la población europea por EFSA (2011) ($0.31\text{--}1.1 \mu\text{g/kg pc/día}$) y en el tercio inferior del intervalo estimado por FAO/OMS (2005) para un consumidor medio ($0.3\text{--}2.0 \mu\text{g/kg pc/día}$).

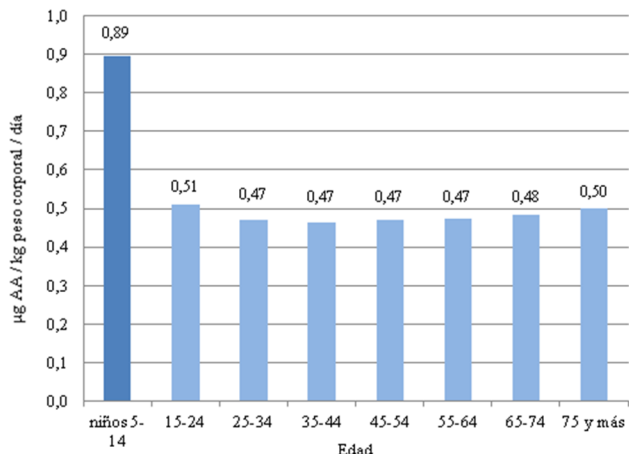


Figura 2. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$) de hombres españoles (MAGRAMA, 2013)

No obstante, el dato de exposición duplica al calculado en la subcohorte EPIC de hombres españoles ($0.28 \mu\text{g/kg pc/día}$), 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 (figura 3), la exposición se incrementa ligeramente hasta valores de $0.61\text{--}0.65 \mu\text{g/kg pc/día}$.

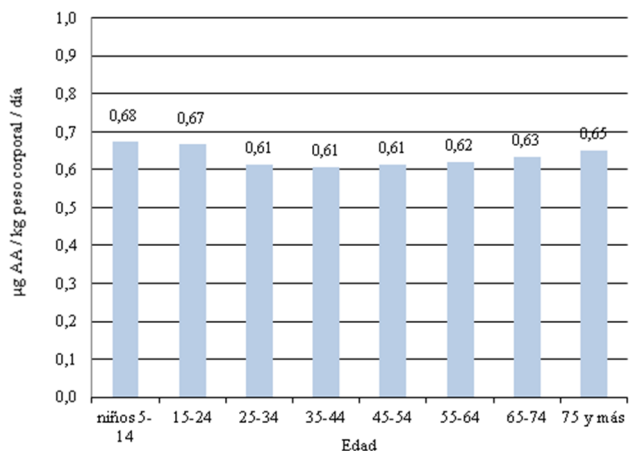


Figura 3. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$) de hombres españoles (ENIDE, 2011)

El dato de ingesta diaria de la población adulta masculina se encuentra en armonía con el aportado por Delgado-Andrade et al., (2012), $0.53 \mu\text{g/kg pc/día}$ y ligeramente superior al estimado para una dieta occidental por Katz et al., (2012), $0.44 \mu\text{g/kg pc/día}$.

Respecto a las mujeres españolas (figuras 4 y 5), su exposición oscila entre $0.53\text{--}0.60 \mu\text{g/kg pc/día}$ según el cálculo con datos del MAGRAMA (descartando la población entre 15-24 años por el motivo anterior), ligeramente por encima de los hombres españoles ($0.47\text{--}0.50 \mu\text{g/kg pc/día}$) y de la población femenina francesa ($0.4 \mu\text{g/kg pc/día}$). Como ocurre con la exposición masculina, un dato llamativo es que prácticamente duplica la estimación realizada sobre la subcohorte EPIC española ($0.28 \mu\text{g/kg pc/día}$), italiana y griega (0.20 y $0.30 \mu\text{g/kg pc/día}$ respectivamente).

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 ($0.69\text{--}0.78 \mu\text{g/kg pc/día}$) (figura 5) en comparación con los datos de consumo del

MAGRAMA ($0.53\text{--}0.60 \mu\text{g/kg pc/día}$) (figura 4).

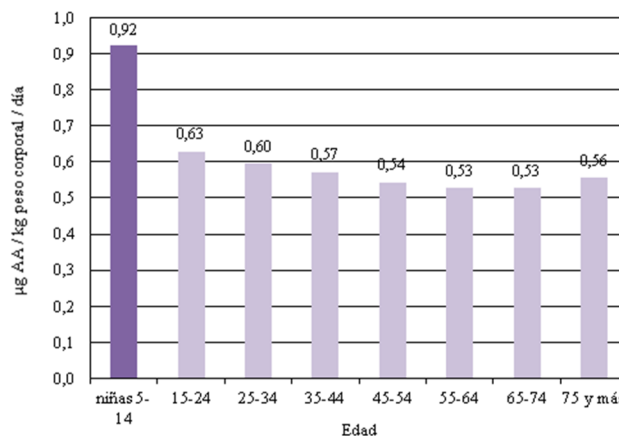


Figura 4. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$) de mujeres españolas (MAGRAMA, 2013)

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

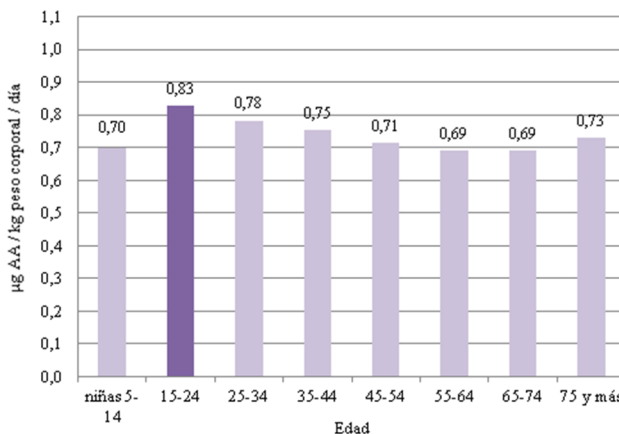


Figura 5. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$) de mujeres españolas (ENIDE, 2011)

3.4. Determinación de la exposición a acrilamida en la Comunidad Valenciana

En este apartado se realiza una aproximación sobre la ingesta de acrilamida en la población valenciana. Se han utilizado exclusivamente datos de consumo de alimentos de los grupos coincidentes en la base de datos del MAGRAMA ya que no ha sido posible utilizar los datos de ENIDE por no encontrarse estratificados por regiones.

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 4).

La población infantil entre 5-14 años de la Comunidad Valenciana presenta una exposición de 0.91 y $0.77 \mu\text{g/kg pc/día}$ para niños y niñas respectivamente (figuras 6 y 7). 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 $0.92 \mu\text{g/kg pc/día}$, 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 ($0.6\text{--}3.5 \mu\text{g/kg pc/día}$) y en la parte más baja de la media europea ($0.70\text{--}2.05 \mu\text{g/kg pc/día}$).

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 $\mu\text{g/kg pc/día}$) y la estimación de la población infantil francesa (0.69 $\mu\text{g/kg pc/día}$).

Tabla 4. Ingesta de acrilamida en la población valenciana ($\mu\text{g/kg peso corporal/día}$) según las bases de datos consultadas

Población valenciana	MAGRAMA, 2013	
	Hombres	Mujeres
Edad		
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

En cuanto a la ingesta estimada para los hombres valencianos (figura 6), descartando la ingesta en la edad de 15-24 años por no disponer de datos comparativos, se observa que la exposición (0.48-0.51 $\mu\text{g/kg pc/día}$) es equiparable a la de la población masculina española en su conjunto (0.47-0.50 $\mu\text{g/kg pc/día}$), a la calculada por Delgado-Andrade et al., (2012) para la población adulta española (0.53 $\mu\text{g/kg pc/día}$), a la población francesa (0.50 $\mu\text{g/kg pc/día}$) y ligeramente superior a la dieta occidental calculada en 2012 por Katz et al (0.44 $\mu\text{g/kg pc/día}$). Asimismo, se encuentra en el límite inferior del intervalo estimado por Comité de Expertos FAO/OMS (2005) para un consumidor medio (0.3-2.0 $\mu\text{g/kg pc/día}$) y del intervalo estimado por EFSA (2011) para la población adulta europea (0.31-1.1 $\mu\text{g/kg pc/día}$).

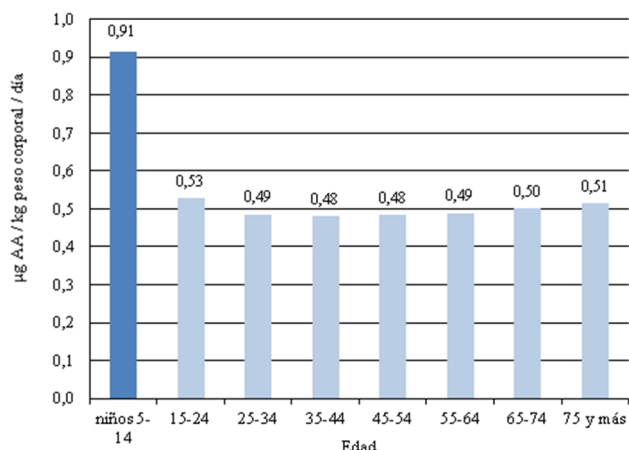


Figura 6. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$) de hombres valencianos (MAGRAMA, 2013)

Las mujeres valencianas (figura 7), con una exposición entre 0.45-0.51 $\mu\text{g/kg pc/día}$, se encuentran ligeramente por debajo de las mujeres españolas (0.53-0.60 $\mu\text{g/kg pc/día}$) 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 $\mu\text{g/kg pc/día}$). Hombres y mujeres adultos valencianos presentan una exposición a acrilamida muy similar.

De nuevo, el grupo de edad con mayor exposición a acrilamida, tanto en hombres como en mujeres (figuras 6 y 7) lo constituye la población infantil entre 5-14 años. Tanto los niños como las niñas valencianas (0.91 y 0.77 $\mu\text{g/kg pc/día}$, respectivamente) presentan

una ingesta en el límite inferior de la exposición publicada por EFSA (2011) para esta población (0.70-2.05 $\mu\text{g/kg pc/día}$).

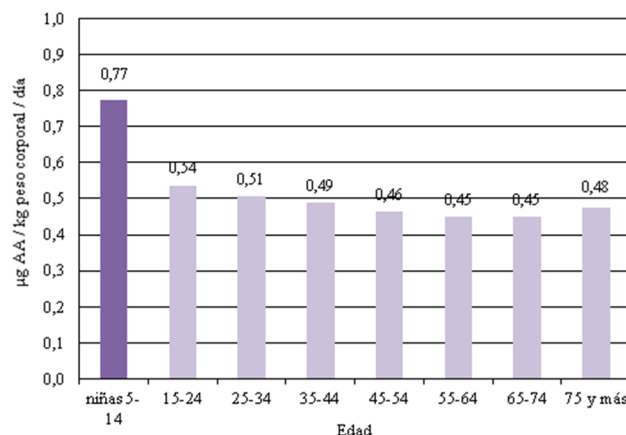


Figura 7. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$) de mujeres valencianas (MAGRAMA, 2013)

3.5. Caracterización del riesgo de exposición alimentaria a acrilamida en España

La evaluación del riesgo de acrilamida es una tarea compleja, 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 al regular un nivel máximo en los alimentos sin tener resuelta la primera cuestión.

La presencia de acrilamida en los alimentos representa un problema de salud pública particular, ya que prácticamente toda la población está expuesta a este componente a través de su dieta habitual. Además, 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.

Los primeros resultados de estudios epidemiológicos sobre acrilamida y cáncer no presentaban 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; 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 más recientes 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). Por todo ello, EFSA considera que acrilamida sigue siendo un problema de salud pública (EFSA, 2015)

Por otro lado, 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 (Ishii et al., 2015 ; Jiang et al., 2007 ; 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)).

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 modelos animales a 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, 2010):

- ALARA
- Extrapolación de dosis bajas de ensayos de carcinogenicidad en roedores
- Umbral de preocupación toxicológica (TTC)
- Margen de Exposición (MOE)

De entre todos los enfoques, el MOE es el más apropiado para el caso de acrilamida (Barlow et al., 2006) a la espera de disponer de resultados de toxicidad a largo plazo sobre carcinogénesis y neurotoxicidad y poder establecer, en su caso, un valor de referencia toxicológico. Según 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” (Aetox, 1995). Puesto que se trata de una relación, es un número adimensional.

El enfoque del MOE indica el nivel de importancia que debe asignarse a la sustancia y sirve para establecer prioridades en la implementación de medidas de protección de la salud pública (EFSA, 2012). Este enfoque no da una estimación numérica del riesgo que pueda ser confundida con una cuantificación del riesgo real (FAO/OMS, 2005).

Expuestas las características que presenta este enfoque a continuación se presenta el resultado del cálculo del MOE en la población española y valenciana (tabla 6). Para ello, han sido seleccionados los datos más desfavorables de ingesta (tabla 5) y se han utilizado los datos de dosis-respuesta (NOAEL o BMDL₁₀) aceptados por el Comité JECFA (FAO/OMS, 2010).

Tabla 5. Exposición alimentaria a acrilamida ($\mu\text{g/kg pc/día}$).

	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

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 internacional 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 como no preocupante para la salud pública, 10.000 (EFSA, 2012) por lo que siguen siendo un tema que requiere atención pública (Claeys et al., 2016). La población adulta valenciana tiene valores de MOE superiores a la población española y a la población internacional por lo que el riesgo es ligeramente inferior a ambas poblaciones.

Tabla 6. A) Margen de Exposición (MOE) de acrilamida en la población española y valenciana.

Efecto	NOAEL o BMDL ₁₀ (mg/kg pc/día)	MOE JECFA (FAO/OMS, 2010)		MOE población adulta		MOE población infantil		MOE adolescentes polacos (Wyka et al., 2015)	
		Exposición media	Exposición alta	España	C. Val.	España	C. Val.	Adolescentes niñas	Adolescentes niños
Cambios morfológicos en nervios de ratas	0.2 (NOAEL)	200	50	241	370	217	220		
Tumores mamarios en ratas	0.31 (BMDL ₁₀)	310	78	373	574	337	341	298	262
Tumores en glándula de Harder de ratones	0.18 (BMDL ₁₀)	180	45	217	333	196	198	173	152

Tabla 6. B) Datos más desfavorables de ingesta para el cálculo del MOE

	España	Comunidad Valenciana
Población adulta	0.83 $\mu\text{g/kg pc/día}$ 25-34 años	0.51 $\mu\text{g/kg pc/día}$ 75 y más años
Población infantil	0.92 $\mu\text{g/kg pc/día}$ 5-14 años	0.91 $\mu\text{g/kg pc/día}$ 5-14 años

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, al igual que el dato calculado para los adolescentes polacos (Wyka et al., 2015), por lo que el riesgo que presenta la población infantil española es ligeramente inferior al riesgo internacional y polaco. Sin embargo, los valores siguen siendo extremadamente inferiores al establecido como no preocupante desde el punto de vista sanitario (10.000).

No obstante, existe incertidumbre por la extrapolación del dato dosis-respuesta de animales a humanos y las posibles diferencias en la sensibilidad específica a acrilamida en la especie humana y en ratas o ratones, incertidumbres inherentes a los datos de consumo de alimentos (consumo per cápita y asociación de alimentos) y las relacionadas con el cálculo del contenido medio de acrilamida en los grupos de alimentos.

Cabe destacar que existen otras vías de exposición como la inhalatoria a través del humo de tabaco (primario o secundario) y en cierta medida la ocupacional, aunque esta última afecta relativamente a poca población en comparación con las otras dos (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. Puesto que la incertidumbre científica continúa presente en el caso de acrilamida, por el momento debe continuar aplicándose el principio de cautela hasta que los avances científicos aporten datos más contundentes sobre su toxicidad en el ser humano (Reglamento (CE) n° 178/2002).

Conclusiones

La mayor exposición se encuentra en la población infantil entre 5-14 años seguida de la exposición de la población femenina debido a sus pesos medios inferiores en comparación con los hombres. La ingesta en la población valenciana es inferior a la estimada para la población española.

Respecto a estimaciones globales, la exposición alimentaria a acrilamida de la población adulta española y valenciana se encuentra en la media europea (2011) y dentro del intervalo publicado en 2005 por el Comité Mixto FAO/OMS.

La población española adulta prácticamente duplica la exposición estimada por el Estudio EPIC, posiblemente debido al desfase de la

toma de datos (15 años) o al uso de diferentes bases de datos para asignar el contenido medio de acrilamida a los alimentos.

El riesgo de neurotoxicidad por acrilamida evaluado mediante el MOE de la población adulta española y valenciana es similar al publicado por el Comité Mixto FAO/OMS (2010), al igual que el riesgo de tumores mamarios evaluado para la población adulta española, en cambio, la población adulta valenciana presenta un riesgo menor. Siguiendo el mismo enfoque MOE, la población infantil española y valenciana presentan un riesgo de neurotoxicidad cuatro veces menor respecto al publicado para los altos consumidores por el Comité Mixto FAO/OMS (2010).

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. También la industria alimentaria debe incluir el factor de peligro acrilamida en su sistema de autocontrol basado en el APPCC para conseguir una tendencia a la reducción en los alimentos, principalmente las industrias alimentarias productoras de los grupos de alimentos que más contribuyen a la ingesta diaria de acrilamida.

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.

Los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes para determinar el riesgo real que representa para el ser humano, por ello 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.

Bibliografía

1. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (Aecosan). Evaluación Nutricional de la Dieta Española I (ENIDE): Energía y Macronutrientes [Internet]. 2011 [Consultada en diciembre de 2014]. Disponible en: http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/estudios_evaluacion_nutricional/valoracion_nutricional_enide_macronutrientes.pdf
2. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (Aecosan). Datos de consumo ENIDE [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2011 [Consultada en diciembre de 2014]. Disponible en: http://www.aesan.mspsi.gob.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/datos_consumo/ENIDE.pdf
3. Allam, AAA, El-Ghareeb M, Abdul-Hamid A, Baikry, Sabri MI. Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: Biochemical and morphological studies. *Toxicol Ind Health*. 2011; 27 (4), 291-306.
4. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Report of EFSA results on acrylamide levels in food from monitoring years 2007-2009 and exposure assessment. *EFSA Journal*. 2011; 9 (4), 2133.
5. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Scientific Committee. approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. *EFSA Journal* 2012; 10 (3), 2578.
6. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Scientific Opinion on acrylamide in food. *EFSA Journal* 2015; 13 (6), 4104.
7. Bandarra S, Fernandes AS, Magro I, Guerreiro PS, Pingarilho M, Churchwell M et al., Mechanistic insights into the cytotoxicity and genotoxicity induced by glycidamide in human mammary cells. *Mutagenesis*. 2013; 28 (6), 721-729.
8. Barlow S, Renwick AG, Kleiner J, Bridges JW, Busk L, Dybing E et al., 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. *Food Chem Toxicol*. 2006; 44 (10), 1636-1650.
9. Baum M, Böhm N, Görlitz J, Lantz I, Merz KH, Ternité R, Eisenbrand G. Fate of ¹⁴C-acrylamide in roasted and ground coffee during storage. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52 (5), 600-608.
10. Beland FA, Mellick PW, Olson GR, Mendoza MCB, Marques MM, Doerge DR. Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F (1) mice and F344/N rats from a 2 year drinking water exposure. *Food Chem Toxicol*. 2013; 51 (1), 149-159.
11. Bermudo E, Moyano E, Puignou L, Galceran M.T. Determination of acrylamide in foodstuffs by liquid chromatography ion-trap tandem mass-spectrometry using an improved clean-up procedure. *Anal Chim Acta*. 2006; 559 (2), 207-214.
12. Bongers ML, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Goldbohm RA, Schouten HC et al., Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *PloS one*. 2012; 7 (6), e0038016.
13. Claeys W, Meulenaer B, Huyghebaert A, Scippo M.L, Hoet P, Matthys C. Reassessment of the acrylamide risk: Belgium as a case-study. *Food Control*. 2016; 59, 628-635.
14. Curtis TY, Powers S, Balagiannis J, Elmore D, Mottram JS, Parry DS, et al., Free amino acids and sugars in rye grain: implications for acrylamide formation. *J Agric Food Chem*. 2010; 58 (3), 1959-1969.
15. Delgado-Andrade C, Mesías M, Morales FJ, Seiquer I, Navarro M.P. Assessment of acrylamide intake of Spanish boys aged 11-14 years consuming a traditional and balanced diet. *Lebenson Wiss Technol*. 2012; 46 (1), 16-22.
16. 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.
17. Dorne JLCM, Bordajandi LR, Amzal B, Ferrari P, and Verger P. Combining analytical techniques, exposure assessment and biological effects for risk assessment of chemicals in food. *Trends Analyt Chem*. 2009; 28 (6), 695-707.
18. Duarte-Salles T, Stedingk H, Granum B, Gutzkow K.B, Rydberg P, Tornqvist M. et al., Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results from the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Environ Health Perspect*. 2013; 121 (3), 374-379.
19. Ehlers A, Lenze D, Broll H, Zagon J, Hummel M, and Lampen A. Dose dependent molecular effects of acrylamide and glycidamide in human cancer cell lines and human primary hepatocytes. *Toxicol Lett*. 2013; 217 (2), 111-120.
20. Erkekoğlu P, Baydar T. Toxicity of acrylamide and evaluation of its exposure in baby foods. *Nutr Res Rev*. 2010; 23 (2), 323-333.
21. Fang J, Liang CL, Jia XD, Li N. Immunotoxicity of Acrylamide in Female BALB/c Mice. *Biomed Environ Sci*. 2014; 27 (6), 401-409.
22. FAO/OMS. Health Implications of Acrylamide in Food: Report of a Joint FAO/WHO Consultation, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 25-27 June 2002. Diamond Pocket Books (P) Ltd.; 2002. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42635/1/9243562185.pdf>
23. FAO/OMS. Joint expert committee on food additives. 64^a meeting

- of the joint FAO/OMS Expert Committee on Food Additives. Roma, Italia. 2005 Feb 8-17. Disponible en: ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf
24. FAO/OMS. Joint expert committee on food additives. Documento de Debate sobre Acrilamida. Rotterdam, Países Bajos. 36ª reunión. 2004 Mar 22-26. Disponible en: ftp://ftp.fao.org/codex/meetings/CCFAC/ccfac36/fa36_34s.pdf
25. FAO/OMS. Joint expert committee on food additives. Evaluación toxicológica de contaminantes en alimentos. Roma, Italia. 2010 Feb 16-25. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf
26. Ferrari P, Freisling H, Duell EJ, Kaaks R, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F, et al., Challenges in estimating the validity of dietary acrylamide measurements. *Eur J Nutr*. 2013; 52 (5), 1503-12.
27. Freisling H, Moskal A, Ferrari P, Nicolas G, Knaze V, Clavel-Chapelon F et al., Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur J Nutr*. 2013; 52 (4), 1369-1380.
28. Friedman M. Acrylamide: inhibition of formation in processed food and mitigation of toxicity in cells, animals, and humans. *Food Funct*. 2015; 6, 1752-1772.
29. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U. Diet-Induced Obesity in Male Mice Is Associated with Reduced Fertility and Potentiation of Acrylamide-Induced Reproductive Toxicity. *Biol Reprod*. 2010; 82 (1), 96-104.
30. Hariri E, Abboud M.I, Demirdjian S, Korfali S, Mroueh M, Taleb R.I. Carcinogenic and neurotoxic risks of acrylamide and heavy metals from potato and corn chips consumed by the Lebanese population. *J Food Compos Anal*. 2015; 42, 91-97.
31. Hogervorst JG, Bruijn-Geraets D, Schouten LJ, Engeland M, Kok TM, Goldbohm RA et al., Dietary acrylamide intake and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis*. 2014; 35 (5), 1032-1038.
32. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, Brandt PA. A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (11), 2304-2313.
33. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, Brandt PA. Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk. *J Nutr*. 2008; 138 (11), 2229-2236.
34. Instituto Nacional de Estadística. Peso medio de la población española 2001 [base de datos en internet]. [Consultada el 4 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t25/p442/e01/10/&file=02006.px&type=pcaxis>
35. International Agency for Research on Cancer (IARC). Acrylamide. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogen Risk to Humans: Some Industrial Chemicals. Lyon France. 1994; 60, 15-22. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-16.pdf>
36. Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Yokoo Y, Kijima A, Takasu S et al., Acrylamide induces specific DNA adduct formation and gene mutations in a carcinogenic target site, the mouse lung. *Mutagenesis*. 2015; 30 (2); 227-235.
37. Isleroglu H, Kemerli T, Sakin-Yilmazer M, Guven G, Ozdestan O, Uren A et al., Effect of Steam Baking on Acrylamide Formation and Browning Kinetics of Cookies. *J Food Sci*. 2012; 77 (10), E257-E263.
38. Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Jiang L, Zhong L. Genotoxicity of acrylamide in human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol In Vitro*. 2007; 21 (8), 1486-1492.
39. Kakheshani N, Saeidnia S, Abdollahi M. Role of antioxidants and phytochemicals on acrylamide mitigation from food and reducing its toxicity. *J Food Sci Technol*. 2015; 52, 3169-3186.
40. Katen AL, Roman SD. The genetic consequences of paternal acrylamide exposure and potential for amelioration. *Mutat Res*. 2015; 777, 91-100.
41. Katz JM, Winter CK, Buttrey SE, Fadel JG. Comparison of acrylamide intake from Western and guideline based diets using probabilistic techniques and linear programming. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50 (3-4), 877-883.
42. Khalil WKB, Ahmed HH, Aly HF, Eshak MG. Toxicological Effects of Acrylamide on Testicular Function and Immune Genes Expression Profile in Rats. *Int. J Pharm Sci Rev Res*. 2014; 24 (1), 143-151.
43. Kleinjans J, Botsivali M, Kogevinas M, Merlo DF. Fetal exposure to dietary carcinogens and risk of childhood cancer: what the NewGeneris project tells us. *BMJ*. 2015; 351, h4501.
44. Kraus D, Rokitta D, Fuhr U, and Tomalik-Scharte D. The role of human cytochrome P450 enzymes in metabolism of acrylamide in vitro. *Toxicol Mech Methods*. 2013; 23, 346-351.
45. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer*. 2009 Mar; 45 (4), 513-516.
46. Lim PK, Jinap S, Sanny M, Tan CP and Khatib A. The Influence of Deep Frying Using Various Vegetable Oils on Acrylamide Formation in Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L. Lam) Chips. *J Food Sci*. 2014; 79, T115-T121.
47. Liu Y, Wang P, Chen F, Yuan Y, Zhu Y, Yan H et al., Role of plant polyphenols in acrylamide formation and elimination. *Food Chem*. 2015; 186, 46-53.
48. Loaëc G, Jacolot P, Helou C, Niquet-Léridon C, Tessier FJ. Acrylamide, 5-hydroxymethylfurfural and Nε- carboxymethyl-lysine in coffee substitutes and instant coffees. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2014; 31 (4), 593-604
49. LoPachin RM, Gavin T. Molecular mechanism of acrylamide neurotoxicity: lessons learned from organic chemistry. *Environ Health Perspect*. 2012; 120 (12), 1650-1657.
50. Lujan-Barroso L, González CA, Slimani N, Obon-Santacana M, Ferrari P, Freisling H et al., Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes Control*. 2014; 25 (5), 639-646.
51. MAGRAMA. Base de datos de consumo en hogares 2013 [base de datos en internet]. [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>
52. Maronpot RR, Thoolen RJ, Hansen B. Two-year carcinogenicity study of acrylamide in Wistar Han rats within utero exposure. *Exp Toxicol Pathol*. 2015; 67 (2), 189-195.
53. Masson L, Muñoz JR, Romero N, Camilo C, Encina C, Hernández L et al., Acrylamide in fried potatoes: An updated review. *Grasas y Aceites*. 2007; 58 (2), 185-193.
54. Matthäus B and Haase NU. Acrylamide—Still a matter of concern for fried potato food?. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2014; 116, 675-

- 687.
55. Mei N, McDaniel LP, Dobrovolsky VN, Guo X, Shaddock JG, Mittelstaedt RA et al., The genotoxicity of acrylamide and glycidamide in big blue rats. *Toxicol Sci.* 2010; 115 (2), 412-421.
 56. Mestdagh F, Maertens J, Cucu T, Delporte K, Van Peteghem C, De Meulenaer B. Impact of additives to lower the formation of acrylamide in a potato model system through pH reduction and other mechanisms. *Food Chem.* 2008; 107, 26-31.
 57. Mogol BA and Gökmen V. Computer vision based analysis of foods: A non destructive colour measurement tool to monitor quality and safety. *J Sci Food Agric.* 2014; 94, 1259-1263.
 58. Morales FJ, Rufián JA. Acrilamida ¿un riesgo para la salud del consumidor?. *AgroCSIC.* 2004; 20, 13-18.
 59. Morales FJG, Arribas-Lorenzo S, Jiménez-Pérez P, Jiménez Navarro E, Alarcón Serrano J, Larrañaga B et al., Actuaciones sobre la presencia de acrilamida en alimentos comercializados en España. *Alimentaria.* 2008; 393, 102-109.
 60. Moreno Navarro IM, Rubio Armendáriz C, Gutiérrez Fernández AJ, Cameán Fernández AM, Hardisson de la Torre A. Acrilamida, contaminante químico de procesado: Revisión. *Revista de Toxicología de la Asociación Española de Toxicología.* 2007; 24 (1), 1-9
 61. Mucci LA, Adami HO, Wolk A. Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. *Int J Cancer.* 2006; 118 (1), 169-173.
 62. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003; 88 (1), 84-89.
 63. Mucci LA, Wilson KA. Acrylamide intake through diet and human cancer risk. *J Agric Food Chem.* 2008; 56 (15), 6013-6019.
 64. Obon-Santacana M, Kaaks R, Slimani N, Lujan-Barroso L, Freisling H, Ferrari P et al., Dietary intake of acrylamide and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer.* 2014; 111 (5), 987-997.
 65. Obon-Santacana M, Slimani N, Lujan-Barroso L, Travier N, Hallmans G, Freisling H, Ferrari P. Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Ann Oncol.* 2013; 24 (10), 2645-2651.
 66. Pedersen GS, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (1), 199-210.
 67. Pedersen M, Stedingk H, Botsivali M, Agramunt S, Alexander J, Brunborg G, et al., Birth Weight, Head Circumference, and Prenatal Exposure to Acrylamide from Maternal Diet: The European Prospective Mother-Child Study (NewGeneris). US Government Printing Office. *Environ Health Perspect.* 2012; 120 (12), 1739-1745.
 68. Pelucchi C, Galeone C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R et al., Dietary acrylamide and human cancer. *Int J Cancer.* 2006; 118 (2), 467-471.
 69. Pingarilho M, Oliveira NG, Martins C, Gomes BC, Fernandes AS, Martins V et al., Induction of sister chromatid exchange by acrylamide and glycidamide in human lymphocytes: Role of polymorphisms in detoxification and DNA-repair genes in the genotoxicity of glycidamide. *Mutat Res.* 2013; 752 (1-2), 1-7.
 70. Quesada P, Bosch de Basea M, Porta M. Los límites de los límites. Valores límite de exposición ocupacional: Razones y limitaciones. Madrid: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud. 2010. Disponible en: <http://www.istas.ccoo.es/descargas/LIMITES.pdf>
 71. Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. Ministerio de la Presidencia BOE núm. 45, de 21 de febrero de 2003. Referencia: BOE-A-2003-3596.
 72. Recio L, Hobbs C, Caspary W, Witt KL. Dose-response assessment of four genotoxic chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and Comet assay protocol. *The journal of Toxicol Sci.* 2009; 35 (2), 149-162.
 73. Recomendación de la Comisión de 10 de enero de 2011 relativa las investigaciones de los niveles de acrilamida en los alimentos. C(2010)9681/F1. Disponible en: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/?fuseaction=list&coteId=3&year=2010&p=3&language=es>
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. Reglamento (CE) No 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria. DO L 31 de 1.2.2002, p.1.
 78. 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.
 79. Ruenz M, Bakuradze T, Eisenbrand G, Richling E. Monitoring urinary mercapturic acids as biomarkers of human dietary exposure to acrylamide in combination with acrylamide uptake assessment based on duplicate diets. *Arch Toxicol.* 2015; 1-9.
 80. Schettgen T, Kütting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H et al., Trans-placental exposure of neonates to acrylamide-a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77 (3), 213-216.
 81. Sen E, Tunali Y, Erkan M. Testicular development of male mice offsprings exposed to acrylamide and alcohol during the gestation and lactation period. *Hum Exp Toxicol.* 2015; 34 (4), 401-414.
 82. Sirot V, Hommet F, Tard A, Leblanc JC. Dietary acrylamide exposure of the French population: Results of the second French Total Diet Study. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50 (3-4), 889-894.
 83. Spivey A. Para fomentar nuestra comprensión de la acrilamida. Instituto Nacional de Salud Pública de México. 2010; 52 (4), 364-372.
 84. Sumner SC, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR. Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol Sci.* 2003; 75 (2), 260-270.
 85. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem.* 2002; 50 (17), 4998-5006.
 86. Tarskikh MM, Klimatskaya LG, Kolesnikov SI. Pathogenesis of

- Neurotoxicity of Acrylates Acrylonitrile and Acrylamide: from Cell to Organism. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 155 (4), 451-453.
87. Urbančič S, Kolar MH, Dimitrijević D, Demšar L and Vidrih R. Stabilisation of sunflower oil and reduction of acrylamide formation of potato with rosemary extract during deep-fat frying. *Lebenson Wiss Technol*. 2014; 57, 671-678.
88. Van Der Fels-Klerx HJ, Capuano E, Nguyen HT, Mogol BA, Kocadağlı T, Göncüoğlu NT et al., Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural formation during baking of biscuits: NaCl and temperature–time profile effects and kinetics. *Food Res Int*. 2014; 57, 210-217.
89. Vin K, Papadopoulos A, Cubadda F, Aureli F, Basegmez HIO, D’Amato M et al., TDS exposure project: relevance of the Total Diet Study approach for different groups of substances. *Food Chem Toxicol*. 2014; 73, 21-34.
90. Virk-Baker MK, Nagy TR, Barnes S, Groopman J. Dietary Acrylamide and Human Cancer: A Systematic Review of Literature. *Nutr Cancer*. 2014; 66 (5), 774-790.
91. Wilson KM, Balter K, Adami HO, Gronberg H, Vikstrom AC, Paulsson B, Tornqvist M, Mucci LA. Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Int J Cancer*. 2009; 124 (10), 2384–2390.
92. Wilson KM, Mucci LA, Cho E, Hunter DJ, Chen WY, Willett WC. Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2009; 169 (8), 954-961.
93. Wolf T, Niehaus-Rolf C, Banduhn N, Eschrich D, Scheel J, Luepke NP. 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. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2008; 650 (2), 150-164.
94. Wyka J, Tajner-Czopek A, Broniecka A, Piotrowska E, Bronkowska M, Biernat J. Estimation of dietary exposure to acrylamide of Polish teenagers from an urban environment. *Food Chem Toxicol*. 2015; 75, 151-155.
95. Xu C, Yagiz Y, Marshall S, Li Z, Simonne A, Lu J, Marshall MR. Application of muscadine grape (*Vitis rotundifolia* Michx.) pomace extract to reduce carcinogenic acrylamide. *Food Chem*. 2015; 182, 200–208.
96. Yener Y, Kalipci E, Öztas H, Aydin AD, Yildiz H. Possible neoplastic effects of acrylamide on rat exocrine pancreas. *Biotech Histochem*. 2013; 88 (1), 47-53.
97. Zeng X, Cheng KW, Jiang Y, Lin ZX, Shi JJ, Ou SY et al. Inhibition of acrylamide formation by vitamins in model reactions and fried potato strips. *Food Chem*. 2009; 116, 34-39.
98. Zhang X, Jiang L, Geng C, Yoshimur H, Zhong L. Inhibition of acrylamide genotoxicity in human liver-derived HepG2 cells by the antioxidant hydroxytyrosol. *Chem Biol Interact*. 2008; 176 (2-3), 173–178.
99. Zyzak DV, Sanders RA, Stojanovic M, Tallmadge DH, Eberhart BL, Ewald DK et al., Acrylamide formation mechanism in heated foods. *J Agric Food Chem*. 2003; 51, 4782-4787