

1480
1980.

TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS

Curso de Post-grado. Primer Cuatrimestre 1980

- 1.- Aspectos Históricos. Relación con otras disciplinas. Esquema general de las actividades toxicológicas: toxicología básica y aplicada. La "salubridad química": evaluación de toxicidad y evaluación de "riesgo tóxico". La epidemiología toxicológica. Los alimentos como factor de riesgo.
Conceptos elementales de toxicología básica: factores que determinan la toxicidad: propiedades físicoquímicas del agente, barreras biológicas, biodisponibilidad y toxodinamia, etc. Lesiones bioquímicas y biológicas. Esquema general.
- 2.- Aspectos cuantitativos de la toxicidad. Relación entre dosis e intensidad de efectos. Expresiones graduales y cuantales. Curvas de intensidad, frecuencia, respuesta acumulativa, etc. Métodos y parámetros estadísticos.
La zona de pequeñas dosis. Modelos matemáticos. Importancia para la evaluación del riesgo.
Relación entre las curvas dosis-efectos y el mecanismo de la toxicidad. El modelo de los receptores. Validez. Ejemplos.
- 3.- Compartimientos biológicos: descripción anatómica, fisiológica y operacional. Las membranas biológicas: estructura y propiedades generales, permeabilidad, transporte, etc.
Las "barreras" orgánicas: mucosa gastrointestinal, endotelio capilar, etc. Barrera hematoencefálica y barrera placentaria. Aspectos estructurales y fisiológicos.
- 4.- Mecanismos de absorción de agentes químicos. Distintas vías de entrada al organismo. Descripción detallada de la absorción por vía oral. Cinética de la absorción en función de las propiedades fisi-

coquímicas del agente. Factores químicos y fisiológicos que pueden modificar la absorción. Métodos de estudio.

5.- Mecanismos de distribución y excreción. Factores que intervienen: composición de los órganos, irrigación sanguínea, propiedades físico-químicas del agente, pH, grado de ionización, unión a proteínas, etc. Depósito en órganos o tejidos. Acumulación en el organismo. Principales vías de excreción, Propiedades.

6.- Biotransformación de agentes químicos. Principales vías químicas de metabolismo: oxidaciones, reducciones, hidrólisis, conjugaciones, etc. Ejemplos.

El metabolismo en distintos órganos; relaciones cuantitativas. Importancia del parénquima hepático. El sistema metabolizante del retículo endoplásmico (microsomas) hepático: características generales, composición, etc. Mecanismo de las reacciones metabólicas microsomales: el citocromo P-450 y la cadena de transporte de electrones. Propiedades.

Otras vías metabólicas: mecanismos y propiedades.

7.- Factores que modifican la velocidad del metabolismo. Inducción de enzimas metabolizantes. Agentes inductores, mecanismos. Aspectos bioquímicos y estructurales. Relación entre inducción de metabolismo y toxicidad.

Inhibidores del metabolismo. Mecanismos. Métodos de estudio. Ejemplos.

Importancia quimiodinámica de las transformaciones metabólicas.

Toxicidad de los productos de transformación: metabolitos "activos".

8.- Nociones acerca de la metodología de detección y medición de efectos tóxicos: métodos bioquímicos, histológicos, fisiológicos, clínicos, etc. Daño en distintos niveles de organización biológica: molecular, subcelular, celular, tisular, orgánico, etc. Esquema de "progresión"

del daño en el tiempo: efectos agudos, subagudos y crónicos.

Daño reversible e irreversible. Distintos tipos de reparación de daño: química, bioquímica, biológica. Adaptación, Mecanismos.

9.- Daño a nivel molecular. Concepto de "lesión bioquímica": desarrollo histórico. Ejemplos: inhibición enzimática, síntesis "letal", incorporación biosintética o alteración estructural de macromoléculas, etc. Reversibilidad de la lesión. Relación con la progresión del daño. Relación con la dosis.

Ejemplos de reparación a nivel molecular.

10.- Progresión del daño a niveles superiores de organización. Daño y muerte celular. Inflamación, necrosis, hipertrofia, hiperplasia, etc. Reparación a nivel de tejido.

Consecuencias para el organismo en su conjunto. Mecanismos fisiológicos de reparación o adaptación. Ejemplos.

11.- Daño irreversible acumulativo: a) Embriotoxicidad y teratogénesis. Nociones elementales sobre mecanismos, períodos de susceptibilidad, distintos tipos de trastornos, etc. Ejemplos. Descripción de algunos sistemas experimentales.

Perspectiva epidemiológica de la incidencia de estos trastornos en las poblaciones humanas.

12.- Daño irreversible acumulativo: b) Mutagénesis química.

Mecanismos de daño en el material genético. Aspectos químicos y biológicos. Reparación.

Efectos sobre las células germinales: infertilidad, trastornos hereditarios, etc. Descripción de algunos sistemas experimentales.

13.- Daño irreversible acumulativo: c) Carcinogénesis química.

Nociones generales sobre mecanismos. Mutaciones somáticas. Ejemplos.

Conceptos de iniciación y promoción: agentes cancerígenos y agentes co-cancerígenos. Ejemplos.

Epidemiología del cáncer. Hipótesis acerca del origen de los cánceres humanos. Importancia de los agentes ambientales. Relación con la composición de los alimentos.

14.- Salubridad de los alimentos: metodología de evaluación.

Distintos tipos de riesgos toxicológicos presentes en los alimentos: naturaleza, origen, criterios de importancia relativa. Relación entre riesgo y beneficio. La actividad regulatoria: aspectos legales y aspectos científicos.

La evaluación de salubridad y los ensayos toxicológicos: principios y problemas. Criterios de prioridad para la evaluación experimental. Esquema básico del proceso "tradicional" de evaluación: ensayos agudos, subagudos y crónicos. Niveles de efecto nulo. Determinación de insumo diario aceptable (IDA).

15.- Evolución actual del problema de la evaluación. Desarrollo de ensayos y métodos de observación más sensibles. Métodos de detección de daño irreversible acumulativo. Ensayos a largo plazo: problemas prácticos. Ensayos a corto plazo: éxitos y fracasos; estado actual.

Extrapolación de los datos experimentales para evaluar el riesgo existente a bajos niveles de exposición. Modelos matemáticos. Ejemplos.

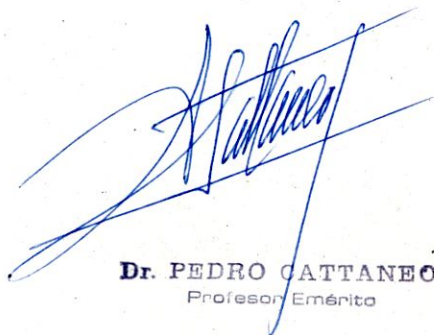
La extrapolación interespecies: maneras de enfocar el problema. Criterios científicos disponibles: estado actual y perspectivas. Factores arbitrarios de "seguridad".

Maneras de evaluar la exposición de los seres humanos: ejemplos.

Resumen de criterios utilizados para la toma de decisiones acerca de:

a) la aceptación o rechazo de la presencia de un determinado agente químico en los alimentos; b) en caso de aceptación, la fijación de un límite; Concepto de riesgo socialmente aceptable; c) la fijación de prioridades para los ensayos toxicológicos, y la decisión acerca de

- la naturaleza y cantidad de los ensayos a aplicar.
- 16.- Componentes naturales de los alimentos: riesgos tóxicos. Ejemplos. Relación entre el consumo de algunos alimentos y la susceptibilidad a determinados efectos tóxicos. Nutrición y toxicidad.
- 17.- Aditivos a los alimentos. Análisis global de los aspectos toxicológicos. Ejemplos de casos particulares. El problema del nitrito y el nitrato. Discusión.
- 18.- Contaminantes: naturales o derivados de los procesos de producción y/o de elaboración de los alimentos. Ejemplos.
Metales pesados. El caso particular del mercurio.
Micotoxinas. Aflatoxina B₁: estudios epidemiológicos y experimentales.
Otras micotoxinas.
Residuos de pesticidas; migrantes derivados de materiales de empaque; drogas de uso veterinario; etc. Ejemplos.
- 19.- El problema de las nitrosaminas: factores que determinan su presencia en los alimentos. Factores que determinan la formación de nitrosaminas "in vivo" a partir de precursores presentes en los alimentos.
Mecanismos de la toxicidad aguda y la carcinogenicidad de las nitrosaminas. Discusión acerca del riesgo potencial para la salud humana que puede derivar de la exposición global a las nitrosaminas.



Dr. PEDRO CATTANEO
Profesor Emérito