



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

APLICACIÓN DE LA METABOLÓMICA AL CONTROL DE LA SEGURIDAD DE LOS ALIMENTOS Y LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES

TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN GESTIÓN DE
LA SEGURIDAD Y CALIDAD ALIMENTARIA

ALUMNO/A:
Esthefany Altagracia Medina Peña

TUTOR/A ACADÉMICO:
Ana Isabel Jiménez Belenguer

COTUTOR/A :
Patricia Almudever Folch

Curso Académico: 2019-2020

VALENCIA, 25 de Noviembre

TÍTULO: APLICACIÓN DE LA METABOLÓMICA AL CONTROL DE LA SEGURIDAD DE LOS ALIMENTOS Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES.

RESUMEN

El control de la seguridad de los alimentos es clave para proporcionar una alimentación sin riesgos para la salud. Conseguir un estado nutricional adecuado requiere el acceso a alimentos seguros y eficaces nutricionalmente. Esta disponibilidad se está viendo reducida en la población afectada por la crisis económica, debido al incremento de precio de los productos de mejor perfil nutricional, a la vez que se podría estar reduciendo su control sanitario. Esta relación alimento-salud, se consigue de forma eficiente mediante estudios metabolómicos, que permiten demostrar cómo influye en un organismo la administración de determinados alimentos. Por tanto, este trabajo pretende realizar una revisión bibliográfica sobre estudios de metabolómica dirigida existentes, que relacionen el alimento y su composición con el estado nutricional y la salud. Se abarcarán los patógenos transmitidos por alimentos, la presencia de contaminantes químicos, el efecto de los transgénicos, las adulteraciones tóxicas y la prevención de enfermedades con dependencia directa de los alimentos ingeridos.

Palabras clave: metabolómica; seguridad alimentaria; prevención enfermedades; alimentos seguros.

ABSTRACT

Controlling food safety is key to provide a diet without health risks. Achieving adequate nutritional status requires access to safe and nutritionally effective foods. This availability is being reduced in the population affected by the economic crisis, due to the increasing prices of products with a better nutritional profile, while their sanitary control could be reduced. This food-health relationship is achieved efficiently through metabolomic studies, which allow to demonstrate how the administration of certain foods influences a human organism. Therefore, this work aims to carry out a bibliographic review on existing targeted metabolomics studies, that relates food and its composition with nutritional status and health. Foodborne pathogens, the presence of chemical contaminants, the effect of GMOs, toxic adulterations, and the prevention of diseases directly dependent on ingested food will be covered.

Keywords: metabolomics; food safety; disease prevention; safe food.



RESUM

El control de la seguretat dels aliments és clau per a proporcionar una alimentació sense riscos per a la salut. Aconseguir un estat nutricional adequat requereix l'accés a aliments segurs i eficaços nutricionalment. Aquesta disponibilitat s'està veient reduïda en la població afectada per la crisi econòmica, a causa de l'increment del preu dels productes de millor perfil nutricional, alhora que es podria estar reduint el seu control sanitari. Aquesta relació aliment-salut, s'aconsegueix de manera eficient mitjançant estudis metabòlics, que permeten demostrar com influeix en un organisme l'administració de determinats aliments. Per tant, aquest treball pretén realitzar una revisió bibliogràfica sobre estudis de metabòlica dirigida existents, que relacionen l'aliment i la seua composició amb l'estat nutricional i la salut. Inclourà els patògens transmesos per aliments, la presència de contaminants químics, l'efecte dels transgènics, les adulteracions tòxiques i la prevenció de malalties amb dependència directa dels aliments ingerits.

Paraules clau: metabòlica; seguretat alimentària; prevenció malalties; aliments segurs.

Tabla de contenido

1. Introducción	5
2. Metodología	6
3. Técnicas utilizadas en metabolómica de los alimentos.	6
4. Biomarcadores de dieta alimentaria.	8
5. Aplicaciones de la metabolómica a la seguridad alimentaria	10
5.1. Patógenos transmitidos por alimentos	10
5.2. Contaminantes químicos	14
5.3. Alimentos transgénicos	16
5.4. Adulteración	17
5.5. Control de enfermedades dependientes de la alimentación: Fenilcetonuria.	19
6. Conclusiones	20
7. Bibliografías	21



1. Introducción

Los alimentos son esenciales para la vida y una buena alimentación define el estado de salud de una persona, es por ello que la seguridad alimentaria es un derecho humano básico. Un gran número de personas en el mundo están expuestas a ingerir alimentos que suponen un riesgo para la salud. Los alimentos inocuos mejoran la salud de las personas y la población, por tanto, mejoran el crecimiento económico y la seguridad alimentaria. En los EE. UU., cada año 325,000 personas son hospitalizadas y 5,000 mueren por causa de las enfermedades transmitidas por los alimentos. A nivel mundial, se registran más de mil millones de episodios anuales de diarrea relacionados con intoxicaciones alimentarias, provocando la muerte de al menos 3 millones de niños, principalmente en regiones subdesarrolladas (Fung, Fred et al., 2018) En total, 550 millones de individuos enferman y 230,000 mueren por el consumo de alimentos peligrosos (OMS, 2020).

Según la OMS, menos del 10% de los casos de enfermedades transmitidas por alimentos son notificados y solo el 1 % de los casos son notificados en los países en vía de desarrollo. En un informe actual, la OMS reporta que 600 millones de personas enferman por la ingesta de alimentos contaminados y que 420,000 mueren (OMS, 2020).

La definición oficial de seguridad alimentaria, que fue adoptada en 1996 en la Cumbre Mundial de Alimentación establece que “existe seguridad alimentaria cuando todas las personas tienen en todo momento acceso físico y económico a suficientes alimentos inocuos y nutritivos para satisfacer sus necesidades alimenticias y sus preferencias en cuanto a los alimentos a fin de llevar una vida activa y saludable” (FAO, 1996). Existe cierta controversia en el uso del término "seguridad alimentaria" en español pues puede adquirir ambos sentidos. Estos sí quedan claramente diferenciados en la lengua anglosajona, como "food security" (seguridad alimentaria relacionada con el abastecimiento a la población) o "food safety" (seguridad alimentaria relacionada con la obtención de alimentos inocuos). En este trabajo nos referiremos en todo momento a "food safety", pues el objetivo es conseguir alimentos seguros para la salud.

La metabolómica es el estudio a gran escala de moléculas pequeñas, comúnmente conocidas como metabolitos, dentro de células, biofluidos, tejidos u organismos. Colectivamente, estas pequeñas moléculas y sus interacciones dentro de un sistema biológico se conocen como metaboloma.

La metabolómica se utiliza en la ciencia de los alimentos para evaluar la seguridad alimentaria, la autenticidad de los productos alimenticios y la calidad de la dieta humana entre otros (Sébédio & Malpuech-Brugère, 2016). Actualmente ha incursionado como una herramienta de calidad para el cumplimiento de las regulaciones en cuanto a la inocuidad microbiológica, tanto en el procesamiento de materias primas como en los productos finales. En el área de la alimentación, la metabolómica cuenta con un gran potencial para solucionar problemas

importantes, debido a que se está aplicando en programas de investigación de alimentos y de salud. La metabolómica se considera una herramienta eficaz para futuras necesidades en la nutrición humana y la agricultura.

Los metabolitos son moléculas de bajo y medio peso molecular (1.500 Dalton) (Santos Acunha, 2017) que residen en un organismo como productos finales de una reacción metabólica, al conjunto de todas esas moléculas se le llama metaboloma (Canuto, 2018). El metaboloma nos brinda información sobre la fisiología de un organismo, nos ayuda a la prevención y al diagnóstico de enfermedades, pero también puede determinar la probabilidad de desarrollar patologías futuras (Méndez et al., 2019).

Numerosos estudios científicos han demostrado que la metabolómica es una solución adecuada para garantizar la inocuidad alimentaria, ya que esta se ha convertido en una problemática a nivel mundial (Gallart et al., 2015). La legislación europea actual sobre seguridad alimentaria regula los valores límite de patógenos alimentarios, sustancias adulterantes y contaminantes químicos, entre otros, que pueden presentarse en alimentos específicos (López et al., 2019).

2. Metodología

Para realizar esta revisión y actualización bibliográfica hemos utilizado las principales fuentes de documentación disponibles: artículos científicos con *peer review*, páginas web de instituciones oficiales nacionales e internacionales y sociedades científicas. Estos documentos se obtuvieron de bibliotecas universitarias y buscadores especializados como Pubmed, Science Direct, Springer Journal, Dialnet, Redalyc, Elsevier, Scielo y Google Scholar. Se han incluido artículos y documentos publicados en los últimos 5 años (desde 2016 hasta la actualidad) tomando en cuenta algunas publicaciones anteriores que son de gran relevancia para el tema. La búsqueda de información se llevó a cabo durante los meses de septiembre hasta noviembre del 2020. La estrategia de búsqueda estuvo caracterizada por los siguientes criterios: actualidad de la información consultada, análisis objetivo de la temática y alcance de la misma. Se trabajaron artículos en inglés y español.

3. Técnicas utilizadas en metabolómica de los alimentos.

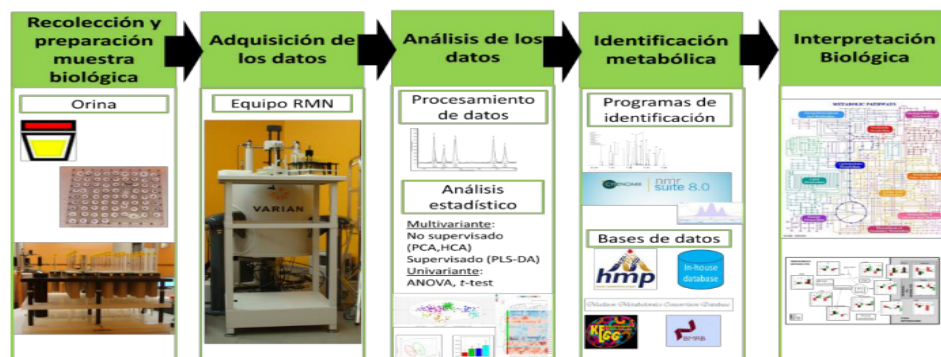
En los últimos años se han logrado avances considerables en el desarrollo de tecnologías analíticas, para medir e interpretar perfiles de metabolitos complejos. Las técnicas analíticas ideales para el análisis global de los metabolitos deben ser sensibles, robustas y poseer la capacidad de análisis de alto rendimiento requeridos para un gran número de muestras (Saavedra-Charca, 2015).

Las técnicas más utilizadas en estudios de metabolómica son la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y la

espectrometría de masas (EM), estas técnicas simultáneamente permiten hacer un análisis de "alto rendimiento" (high-throughput) sobre una gran variedad de metabolitos, obteniéndose una información espectroscópica/estructural con alta precisión analítica (Castejón Ferrer, 2015).

Diversos autores han clasificado los análisis metabolómicos como dirigidos o no dirigidos. En los análisis dirigidos se dispone de un grupo de metabolitos concretos para trabajar y en la gran mayoría de los casos se realiza la precisa identificación y cuantificación de los mismos, lo que normalmente requiere mayor nivel de purificación y una extracción selectiva del metabolito. Estos tipos de análisis son importantes para poder evaluar el comportamiento de grupos específicos de compuestos en las muestras (Cevallos-Cevallos, 2009) que puedan ser marcadores de procesos de interés. En cambio, la metabolómica no dirigida o integral, detecta todos los grupos de metabolitos que sea posible para conseguir patrones o huellas dactilares sin tener que identificar ni cuantificar compuestos específicos (Monton & Soga, 2007). Al comparar estos patrones entre muestras puedo detectar diferencias concluyentes, y/o profundizar más en ellas mediante la modalidad de estudio dirigido. En la figura 1. Se muestra el modo de trabajo en un estudio metabolómico por RMN.

Figura 1. Diagrama de flujo de trabajo seguido en metabolómica (Vázquez Fresno, 2015)



En la actualidad la espectrometría de masas (MS) es la técnica más utilizada en metabolómica, debido principalmente a su versatilidad, sensibilidad y su capacidad para analizar una gran variedad de metabolitos. Permite la separación de compuestos termolábiles, con un mayor peso molecular y mayor polaridad sin la necesidad de una etapa previa de derivatización y normalmente se utilizan volúmenes inferior a 100 μ L (Santos Acunha, 2017).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es un método robusto, con el que se puede analizar de una manera rápida mezclas a nivel molecular sin que se requieran pasos de separación y / o purificación (Hatzakis, 2019). La facilidad de preparación de la muestra, la capacidad de cuantificar los niveles de metabolitos, el alto nivel de reproducibilidad experimental y la naturaleza inherentemente no

destruccion de la RMN la han convertido en la plataforma preferida para estudios metabolómicos. En esta técnica se utilizan volúmenes de muestras de 300-500 μL (Guenec et al., 2014).

Los análisis metabolómicos discriminatorios tiene como objetivo principal encontrar diferencias entre las poblaciones de estudio. La discriminación se logra mediante el uso de técnicas de análisis de datos multivariantes (MVDA) las cuales buscan maximizar la clasificación. La metabolómica discriminativa se ha utilizado recientemente en combinación para el análisis de la calidad alimentaria (Cevallos-Cevallos, 2009).

Las plataformas analíticas tienen sus propias ventajas y desventajas. La elección de la técnica analítica a utilizar en un estudio depende principalmente del enfoque, así como de la naturaleza de las muestras, el costo, su accesibilidad y la experiencia disponible (Emwas et al., 2019)

Pese a las ventajas y limitaciones de cada una de estas técnicas, los resultados que se pueden obtener mediante el uso combinado de ambas técnicas aportan información analítica valiosa, necesaria a la hora de llevar a cabo un análisis del metaboloma lo más completo posible (Smolinska et al., 2012).

4. Biomarcadores de dieta alimentaria.

El estado nutricional de una persona nos indica cómo han sido cubiertas sus necesidades fisiológicas nutritivas. Cuando los nutrientes son absorbidos de manera adecuada por el organismo y las demandas metabólicas se consumen de forma equilibrada, sin carencias y sin excesos, se puede mantener un óptimo estado nutricional y de salud. A la hora de cuantificar este estado nutricional, los biomarcadores proporcionan una medida más objetiva y precisa que la ingesta dietética. En la tabla 1 se muestran algunos biomarcadores nutricionales (Picó, 2019).

Tabla 1. Ejemplos de biomarcadores nutricionales relacionados con la exposición y/o efectos de macronutrientes, patrones alimentarios o dietéticos, en muestras obtenidas con técnicas no invasivas o mínimamente invasivas (Picó, 2019)

Biomarcador propuesto	Tipo de ejemplo	Uso previsto (como biomarcador nutricional)
Alquilresorcinoles	Plasma	Consumo de alimentos integrales
Alil metil sulfóxido (AMSO) o alil metil sulfona (AMSO ₂)	Orina	Ingesta de ajo
Metil sulfuro de alilo (AMS)	Orina / aliento	Ingesta de ajo
Arbutin	Plasma	Ingesta de pera
Carotenoides	Plasma	Ingesta de frutas y verduras
Carotenoides con vitamina C	Plasma / suero	Ingesta de frutas y verduras Marcador combinado (sugerido)



		como mejor biomarcador que los carotenoides o la vitamina C sola)
Creatina	Suero	Ingesta de carne y pescado
Daidzein	Orina / plasma	Consumo de soja o productos a base de soja
Derivados del ácido dihidrocafeico	Orina	Exposición aguda y habitual al café
Ácido eritrónico, solo o con fructosa y / o sacarosa	Orina	Marcador combinado de ingesta de azúcar
Genisteína	Orina / plasma	Consumo de soja o productos a base de soja
Homocisteína	Plasma	Un metabolismo de carbono y estado de folato
Metabolitos hidroxilados y sulfonados de la esculeogenina B	Orina	Ingesta de jugo de tomate
1-metilhistidina	Orina	Consumo de carne y pescado azul
ácidos grasos n-3: ácido docosahexaenoico (DHA)	Sangre: eritrocitos o plaquetas	Estado de DHA
Ácidos grasos n-3: ácido eicosapentaenoico (EPA como fosfolípido)	Plasma	Estado de la EPA
N- acetil- S - (2carboxipropil) cisteína (CPMA)	Orina	Ingesta de cebolla y ajo
Nitrógeno	Orina (24h)	Ingesta de proteínas
O- acetilcarnitina	Orina	Consumo de carnes rojas
Ácido pentadecanoico (C15: 0)	Plasma/ suero	Ingesta total de grasas lácteas
Fenilacetilglutamina a Floreтина	Orina Orina	Ingesta de vegetales Ingesta de manzana
Glucurónido de floretina	Orina	Ingesta de manzana
Prolina betaina	Orina	Exposición a cítricos aguda y habitual



S- allicisteína (SAC)	Plasma	Ingesta de ajo
Ácido S - alilmercaptúrico (ALMA)	Orina	Ingesta de ajo
Urolitina B	Orina	Ingesta de elagitaninos (presentes en frutas como fresas, frambuesas, frutos secos y vino tinto envejecido en roble, entre otros)

Durante los últimos años, la metabolómica se ha desarrollado como una tecnología clave para la identificación de tres tipos de biomarcadores: de enfermedades metabólicas (y riesgo), dietéticos e intervenciones nutricionales (Almanza Aguilera, 2017).

Los biomarcadores dietéticos brindan información acerca de la ingesta de ciertos alimentos, y por esta razón son utilizados con mayor frecuencia para evaluar la ingesta dietética. Se reconocen 2 tipos: los biomarcadores de ingesta de alimentos específicos (food metabolome) y los biomarcadores de ingesta de patrones alimentarios (Odriozola & Corrales, 2015).

La metabolómica es capaz de recopilar grandes cantidades de datos, útiles para identificar nuevos biomarcadores y mejorar nuestra comprensión del papel de los alimentos en la salud y la enfermedad.

5. Aplicaciones de la metabolómica a la seguridad alimentaria

5.1. Patógenos transmitidos por alimentos

Los patógenos transmitidos por los alimentos causan un gran número de enfermedades con efectos significativos en la salud y la economía humanas (Bintsis, 2017) Más de 250 enfermedades conocidas se transmiten a través de alimentos (González & Rojas, 2005) y la gran mayoría son infecciones ocasionadas por distintas bacterias, virus, hongos y parásitos (Martinović et al., 2016) Su incidencia ha aumentado considerablemente durante las últimas décadas por la rápida globalización del mercado de alimentos y por los profundos cambios en los hábitos alimenticios (Palomino & González, 2014).

Las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) son consecuencia del consumo de alimentos y/o agua con agentes nocivos, ya sea de naturaleza física, química o biológica para la salud del consumidor (Cortés et al., 2018). Los síntomas que pueden presentarse en estas enfermedades de manera general son: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y fiebre; en algunos casos presentan complicaciones severas como la sepsis, meningitis, aborto, síndrome de Reiter, síndrome de Guillan Barré (Varela et al., 2016).

Alrededor de 40 patógenos diferentes de origen alimentario afectan directamente a la humanidad. El 90% de los casos confirmados y las



muertes causadas por estos patógenos se han atribuido a un gran número de bacterias. Las bacterias más comunes son; *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium botulinum*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella spp.*, y *Bacillus cereus* (Palomino & González, 2014). Las principales toxiinfecciones alimentarias, las fuentes de contaminación y los métodos de detección podemos verlas en la tabla 3.

Tabla 3. Patógenos transmitidos por alimentos.

Microorganismos o toxinas responsables de las principales enfermedades por los alimentos			
Organismo o toxina asociada	Fuente de contaminación	Métodos de detección	Referencias
<i>Listeria monocytogenes</i>	Alimentos refrigerados, listos para su consumo, productos cárnicos, productos lácteos o alimentos elaborados con leche sin pasteurizar).	LC MS/MS	(AECOSAN, 2014)
<i>Salmonella spp</i>	Huevos crudos o que no estén bien cocidos, carne de res, pollo, pescados y mariscos crudos, leche cruda, productos lácteos y productos frescos.	LC MS/MS	(Soto et al., 2018), (Cancino et al., 2017)
<i>Escherichia coli</i>	Carne de res (hamburguesas que no estén bien cocidas o crudas), productos frescos no cocinados, leche cruda, jugo sin pasteurizar y agua contaminada.	MALDI TOF/TOF MS	(Wasiński, 2019)
<i>Campylobacter jejuni</i>	Agua no tratada, leche cruda, carne de pollo, res o pescados crudos o que no estén bien cocidos.	SDS PAGE LC MS/MS	(Zampara et al., 2017), (Taniguchi et al., 2020)



<i>Clostridium botulinum</i>	Alimentos enlatados y preparados en el hogar, alimentos envasados al vacío y envueltos en forma hermética, productos derivados de carne de res, pescados y mariscos, y aceites de cocina con hierbas.	Mouse bioassay Endopep MS	(Jeamsripong & Atwill, 2019)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Carne de res y pescados y mariscos crudos, productos lácteos, productos frescos y agua no tratada.	MALDI TOF MS	(Jun et al., 2018), (Peruzy et al., 2020)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Productos lácteos, ensaladas, masas rellenas con crema y otros postres, comidas con alto contenido proteico (jamón cocido, carne de res y pollo crudos), y seres humanos (piel, cortes infectados, granos, nariz y garganta).	SDS PAGE MALDI TOF MS MALDI TOF/TOF MS LC MS LC MS/MS PSAQ MS PSAQ MS/MS IC ELISA Immuno capture PCR ELISA	(Argudín et al., 2010)
<i>Shigella spp</i>	Ensaladas, productos lácteos, ostras crudas, carne molida de res, pollo y agua sucia.	MALDI-TOF	(Laín et al., 2015)
<i>Bacillus cereus</i>	Carnes, leche, verduras, pescado, arroz, salsas, sopas.	LC MS/MS	(Bajpai et al., 2020), (Webb et al., 2019)

Tradicionalmente la identificación y confirmación de bacterias se ha realizado por medio de pruebas microbiológicas. Actualmente, se identifican y se confirma la presencia de patógenos alimentarios mediante análisis discriminativo y predictivos. Estos tipos de análisis se basan en MS (Ecker et al., 2008). MALDI- TOF- MS es el método más utilizado a la hora de identificar bacterias por las características que posee como son su gran sensibilidad, precisión y reproducibilidad (Tevell et al., 2013). Esta técnica permite la identificación precisa de microorganismos mediante el análisis de proteínas ribosomales, a partir de colonias y conduce a la creación de un espectro de masas que es específico para cada especie (Böhme et al.,



2012). Consta de cuatro pasos: recuperación de una colonia aislada, realización de un espectro de masas, comparación con la base de datos y entrega de resultados (García et al., 2012). La identificación se realiza a partir de una colonia aislada; una pequeña porción de la bacteria se coloca directamente sobre una placa metálica que permite el análisis de 96 a 384 muestras. Luego de terminar el proceso de cristalización de la matriz y el material depositado, la placa de metal es llevada al interior en el espectrómetro de masas y se bombardea con pulsos de láser breves. El proceso de aceleración de las moléculas ionizadas es realizado en un campo electrostático y son expulsadas a través de un tubo de vuelo de metal sometido a vacío hasta que alcanzan un detector, los iones de menor tamaño viajan más rápido que los iones de mayor tamaño, esto significa que los analitos son separados para crear un espectro de masas el cual se compone por picos de masa/carga (m/z) con diferentes intensidades. Un espectro es una firma del microorganismo que se compara automáticamente con una base de datos para la identificación a nivel de género y especie (Maldonado et al., 2018).

En un estudio realizado para identificar microorganismos, han sido clasificadas en un 95- 100% de precisión 12 especies de *Aspergillus* y 5 cepas de *Aspergillus flavus* utilizando espectrometría de masa de tiempo de vuelo de ionización/desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF-MS) (Hettick et al., 2008). Se utilizó una técnica similar para clasificar *Yersinia* y *E. coli* dependiendo los medios de cultivo en crecimiento, las especies y las cepas (Parisi et al., 2008). Se realizó un estudio para la identificación y diferenciación de las especies de *Clostridium* mediante la toma de huellas dactilares MALDI - TOF - MS, el estudio reveló que la preparación de la muestra era simple y solo se requería una colonia de cultivo celular para el análisis, los resultados de la EM se obtuvieron en minutos, se utilizaron 64 cepas con 31 especies y detectaron huellas dactilares en masa únicas para todas las muestras (Cheng et al., 2016). Esta técnica también se utilizó para analizar muestras de *Listeria monocytogenes* donde se utilizaron 146 cepas diferentes para identificar si la toma de huellas dactilares en masa podría subtipificar los aislamientos, se analizaron especies y serotipos, así como aislamientos clínicos y los resultados mostraron que los 146 aislamientos se identificaron correctamente y el análisis MALDI - TOF - MS se confirmó mediante la identificación de secuenciación de ARN 16s (Barbuddhe et al., 2008). Utilizando MALDI-TOF-MS en treinta muestras de comidas y utensilios de cocina, los cuales anteriormente dieron positivo para *Listeria sp*, se utilizó este método para analizar los diferentes tipos de *listeria* que se podrían encontrar, dando como resultado que el método MALDI-TOF MS podría reducir los gastos de las investigaciones, pero teniendo en cuenta que en medios donde hay varias bacterias, el MALDI-TOF MS puede no identificar todas las existentes ya que afecta negativamente la sensibilidad del método (Araújo et al., 2020).

Por tanto, aunque los métodos utilizados actualmente para cuantificar bacterias en los alimentos aún están basados en técnicas

prolongada como el recuento en placa y el número más probable. Los análisis metabólicos pueden proporcionar información crítica a la hora de realizar detección y cuantificación de bacterias (Glauser et al., 2008) además cuentan con un gran potencial para detectar nuevos compuestos antimicrobianos y determinan los analitos responsables de las características antimicrobianas de ciertas plantas y alimentos (Biao et al., 2008).

5.2. Contaminantes químicos

Uno de los desafíos de la seguridad alimentaria es la contaminación de alimentos por sustancias químicas. Los alimentos, contienen contaminantes ambientales (micotoxinas, metales pesados y microplásticos), contaminantes de proceso (acrilamida, aminas heterocíclicas), residuos (pesticidas, fármacos veterinarios) (Schrenk & Cartus, 2017).

La exposición de animales y vegetales comestibles a los contaminantes químicos se asocia a graves problemas de salud en el consumidor final (enfermedades cardiovasculares, cáncer, obesidad, diabetes, trastornos endocrinos y problemas reproductivos (Guo et al., 2019). Los efectos sobre la salud humana varían según el tipo de contaminante ingerido. En la tabla 4. se pueden observar algunos contaminantes alimentarios y los peligros que pueden causar a la salud.

Tabla 4. Peligros para la salud humana por exposición a contaminantes alimentarios.

Contaminantes alimentarios	Posibles peligros	Alimentos	Referencias
Metales/ metaloides			
Plomo	Compromiso del sistema nervioso y a nivel del sistema hematológico. Trastornos intelectuales. Muerte	Cereales, agua del grifo, patatas y lácteos fermentado	(Thompson & Darwish, 2019)
Cadmio	Disfunción tubular renal, relacionada con la aparición de cáncer de mama y pulmón. Osteomalacia y osteoporosis	Champiñones, mariscos, patés	(Lars et al., 2019)
Arsénico	Relacionado alteraciones cutáneas respiratorios, nerviosos, mutagénicos y cancerígenos	Crustáceos, peces, mariscos	(Lin et al., 2013)
Níquel	Asociado con dermatotoxicidad, bajo IMC y teratogénico	Pescados y mariscos,	(Olivares et al., 2014)



		productos vegetales, carnes y sus derivados	
Mercurio	Vinculado a toxicidad cardiovascular, reproductiva y de desarrollo, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, inmunotoxicidad y carcinogenicidad	Pescado, moluscos, mariscos	(Genchi et al., 2017)
Micotoxinas			
Aflatoxina	Inmunodeficiencia Aflatoxicosis Carcinoma hepatocelular primario Cirrosis hepática	Frutos secos, cereales, maíz, arroz, cacahuates	(Darwish et al., 2014)
Ocratoxina	Nefropatía	Cereales y productos derivados (principal Fuente) Café, chocolates, uvas, pasas, zumo de uva, vinos y cervezas	(Hmaissia et al., 2012)
Deoxivalenol	Integridad intestinal deteriorada Sistema inmunológico deteriorado asociado al intestino	Maíz, trigo	(Hervé et al., 2017)
Fumonisin	Cáncer de esófago y defectos congénitos	Harina, maíz	(Park et al., 2017)
Antimicrobianos			
Tetraciclinas	Deterioro de la flora intestinal	Productos cárnicos, huevos, leche	(Darwish et al., 2013)
Quinolonas	Patógenos resistentes a los medicamentos		(Kools et al., 2008)
Macrólidos	Hipersensibilidad y shock anafiláctico		(Darwish et al., 2015)
Sulfonamidas	Daño renal y nefropatía		(Atia et al., 2018)
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)			



Benzo [a] pireno	Mutagenicidad y carcinogenicidad Daño al ADN y estrés oxidativo Fertilidad masculina alterada Enfermedades respiratorias Disfunción cognitiva en niños	Frutos secos	(Jumpponen et al., 2013), (Reglamento (CE) No 1881/2006 de la comisión, 2016)
Plaguicidas			
Clorpirifós	Manifestaciones neurológicas	Vegetales: hortalizas, frutas, cereales, leguminosas	(Doménech, 2004)
DDT	Alteraciones endocrinas Manifestaciones neurológicas	Productos de origen animal: leche, huevos y carnes	(Thompson et al., 2017)
DDT y otros OCP	Infertilidad y malformaciones congénitas		
Dioxinas y bifenilos policlorados			
Dioxinas y PCB	Retraso del lenguaje, alteraciones en el desarrollo psicomotor	Carnes, huevos, leche y productos lácteos, pescados y mariscos	(Caspersen et al., 2016)
PCB	Desorden neurológico		(Winneke, 2011)

Recientemente se ha evidenciado la necesidad de controlar las modificaciones fisiológicas que generan los microplásticos en pescados y mariscos, que fácilmente se introducen en la cadena alimentaria y pueden causar alteraciones cromosómicas que pueden traducirse en infertilidad, obesidad o cáncer (Sharma & Chatterjee, 2017).

La mejor opción para estudiar de forma integral el impacto de estos contaminantes químicos en la fisiología de los animales marinos o del consumidor final es el empleo de la metabolómica. Nuevos marcadores de contaminación química en alimentos de todo tipo se podrían investigar mediante el uso de estas técnicas, de forma que los Programas Nacionales de Control de Salud Animal y Alimentaria mejorarían su eficacia.

5.3. Alimentos transgénicos

Los transgénicos son organismos que han sido modificados genéticamente, mediante técnicas empleadas a partir de ingeniería genética. Algunos autores definen la Ingeniería genética como una serie de técnicas que permiten la transferencia programada de genes entre distintos organismos (Sonnenfeld, 2017). Dentro de estas técnicas biotecnológicas, se encuentran la manipulación genética de alimentos, que es conocida como la fabricación de alimentos transgénicos. Las modificaciones genéticas les permiten ser más resistentes a altas temperaturas, plagas, sequías e incluso para mejorar sus características organolépticas y de apariencia física, como, por ejemplo, en ciertos frutos (Ramos Castellar, 2017).



Los alimentos transgénicos se originaron en los cruzamientos y selecciones que realizaban de manera tradicional tanto los ganaderos como los agricultores, este tipo de tecnología ha conseguido un gran avance, tanto en la producción de alimentos, como en el tratamiento de algunas enfermedades y plagas. Sin embargo, desde sus inicios y todavía en la actualidad, existe cierta controversia sobre los beneficios que los alimentos transgénicos suponen para garantizar la seguridad alimentaria a nivel mundial, y se argumenta que estos representan un riesgo para el medio ambiente y por tanto, para la salud. Los efectos directos sobre la salud que pueden causar estos alimentos son similares a los riesgos asociados con los alimentos convencionales (Mateos, 2016) Por ejemplo, el potencial de alergenidad y toxicidad de sus componentes, la pérdida o modificación de la calidad nutricional de los alimentos, la inocuidad microbiológica del alimento, la resistencia a los antibióticos y la aparición de enfermedades nuevas y no tratables (Reyes S. & Rozowski N, 2003).

Diversos estudios investigan la diferenciación de la modificación genética en el trigo (Shewry et al., 2007), soja (García et al., 2008) y el maíz (Levandi et al., 2008). Estos análisis se llevaron a cabo mediante el uso de la metabolómica discriminativa para poder diferenciar entre variedades de frutas y verduras. Por ejemplo, en un estudio se utilizó SPME-GC-MS para diferenciar el tomate cherry de diferentes variedades como el tomate redondo o tomate res (Tikunov et al., 2005), RNM y LC-MS (Moco et al., 2008). En otros alimentos se aplicaron diferenciaciones de variedades como en las patatas (Dobson et al., 2008) y el brócoli (Luthria et al., 2008).

Se realizó un estudio para valorar el potencial de combinar electroforesis capilar tiempo de vuelo espectrometría de masas (CE-TOF-MS) y espectrometría de masas por resonancia de ciclotrón de iones de transformada de Fourier (FT-ICR-MS) para la metabolómica de organismos genéticamente modificados. Se analizaron seis variedades diferentes de maíz, tres de ellas transgénicas y sus correspondientes líneas isogénicas, dando como resultado la identificación de más compuestos en comparación con el maíz silvestre, particularmente en algunas vías metabólicas relacionadas con los aminoácidos (Leon et al., 2009).

Se desarrolló un método de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y espectrometría de masas por electropulverización (RP-HPLC-ESI-MS (trampa de iones)) para perfilar maíz transgénico y no transgénico con el objetivo de calificar cultivos de maíz de diferentes partes del mundo, dando como resultado que al utilizar estos dos métodos es posible realizar perfiles de cultivos de maíz y variedades transgénicas (López et al., 2009).

5.4. Adulteración

Uno de los principales problemas de interés social es la presencia de cambios fraudulentos en los alimentos, ya que representa una amenaza

para las personas, se genera una pérdida de confianza del consumidor, y pueden producir importantes consecuencias para la salud humana. Actualmente la adulteración de alimentos representa el 3% del total de infracciones alimentarias y suponen un problema de salud pública si involucra sustancias tóxicas (Campuzano, 2020).

La adulteración de los alimentos es definida por la Agencia de Normas alimentarias (FSA) como el acto intencionado de afectar la calidad y seguridad de los alimentos mediante la sustitución de unas sustancias por otras inferiores, ya sea eliminando ingredientes valiosos o alterándolos para ser distribuidos a los consumidores de manera falsa y engañosa (Gil et al., 2019).

Estos alimentos pueden producir toxicidad en el organismo, causando parálisis nerviosa, daños crónicos como úlceras pépticas, insuficiencia hepática, cirrosis, cáncer de colon, desequilibrio de electrolitos, insuficiencia renal y finalmente la muerte. También pueden llegar a causar anomalías de la médula ósea, enfermedades cardíacas, trastornos sanguíneos y con frecuencia se pueden observar manifestaciones alérgicas y problemas en la piel (El Sheikha, 2019). Las mujeres embarazadas corren el riesgo de aborto o daño cerebral en el bebé por el consumo de alimentos adulterados. Las sustancias de zinc pueden ocasionar vómitos y en casos más graves provocar diarreas. También, los colorantes que se agregan a algunos alimentos pueden provocar alergias o causar daños a nivel hepático (Vyralakshmi & Jayasheela, 2017). Existen aceites minerales que cuando son incorporados a los aceites comestibles no pueden provocar como gran consecuencia parálisis, cáncer, etc., (Bansal, 2017). La adulteración de los alimentos causa en ocasiones efectos adversos inmediatos como vómitos, diarrea y disentería. Por otra parte, si se sustituye el café en polvo por semillas de dátiles en polvo o por achicoria o por tamarindo, puede provocar trastornos gastrointestinales, dolores articulares y vértigo (Bagalkoti & Bagali, 2017). El porcentaje de adulteraciones notificadas en diferentes alimentos lo podemos ver en la literatura científica. Se observa como el porcentaje más alto le corresponde a los aceites con un 24% en segundo lugar con un 14 % le corresponde a la leche y con valores semejantes a esta se encuentran los productos procedentes de frutas, con un 12% seguido de las especias culinarias en un 11% (Trentanni Hansen, 2018).

Para demostrar adulteraciones se realizó un estudio mediante análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización por infusión directa (ESI-MS) de aceites vegetales, se utilizaron muestras de aceite de oliva, soja, canola, girasol, semillas de algodón y maíz para aplicarles el análisis de huellas dactilares (ESI-MS) y se detectaron diferencias bastantes claras entre aceite de oliva y aceite de soja (Catharino et al., 2005). Con el paso de los años la espectrometría de masas ha demostrado que es una técnica sólida en la identificación de componentes y detección de adulteraciones para productos alimentarios (Joshi et al., 2005)



5.5. Control de enfermedades dependientes de la alimentación: Fenilcetonuria.

La fenilcetonuria (PKU) es el error congénito del metabolismo más frecuente, con una incidencia en Europa 1 de cada 17, 000 recién nacidos vivos variando según la zona geográfica (Campistol Plana, 2019). En los Estados Unidos de América (EE. UU), uno de cada 13,500-19,000 recién nacidos tiene PKU, en cambio la población afroamericana presenta una tasa de PKU a uno de cada 50,000 individuos (Sumaily & Mujamammi, 2017).

La deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH) trae como consecuencia intolerancia a la ingesta dietética del aminoácido esencial fenilalanina, produciendo un espectro de trastornos. Las personas que presentan una deficiencia grave de PAH, suelen desarrollar una discapacidad intelectual profunda e irreversible y los afectados que no llevan o no cumplen una dieta sin restricciones y que tienen niveles de fenilalanina por encima de lo normal, pero por debajo de 1200 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (20 mg / dL) y que no se encuentran en tratamiento tienen un riesgo menor de deterioro cognitivo (Vockley, 2014).

La restricción en la dieta de fenilalanina es el pilar del tratamiento de la PKU y debe instaurarse desde el período neonatal y mantenerse de por vida, para prevenir cualquier daño neurológico irreversible (Al Hafid & Christodoulou, 2015). Se restringe la FA a entre 250 a 500 mg/día (dieta normal aporta 3,000 a 5,000 mg/día), para mantener el nivel de FA en sangre entre 2 y 10 mg/dl (120 - 600 $\mu\text{M/L}$), ya que se ha demostrado que estos niveles en sangre de FA permiten un crecimiento y el desarrollo normal en los niños que padecen de PKU. Algunos de los alimentos permitidos y prohibidos en fenilcetonuria son las frutas, verduras, cereales y también prohíbe alimentos de origen animal por su alto contenido de fenilalanina. Los lácteos especiales sin FA son esenciales por ser la única fuente de proteínas que reciben. Diversos alimentos se han elaborado con un bajo contenido en proteínas (fideos, galletas, pan, chocolates, entre otros), lo que ayuda a proporcionar calorías adicionales, para así lograr saciar y evitar transgresiones a la dieta en los niños mayores (Cornejo & Raimann, 2004).

Se han realizado diversos estudios utilizando métodos basados en espectrometría de masa (MS), entre ellos, un estudio realizado para el análisis cuantitativo de aminoácidos en la sangre neonatal mediante GC-MS, demostró la detección de la enfermedad en recién nacidos, debido a su rapidez, sensibilidad y eficacia (Deng et al., 2002). En otro estudio realizado para establecer comparación entre dos técnicas distintas: MS/MS y IEC, se monitorizaron los bajos niveles de fenilalanina en individuos con la enfermedad y se concluyó que la utilización de IEC fue más sensible. Aún así, se deben encontrar nuevos métodos para analizar a los pacientes con la enfermedad (Stroup et al., 2016), como se realizó en otro estudio, que utilizando MS/MS con análisis directo en tiempo real

(DART), se demostró que se pueden obtener resultados fiables, con alta sensibilidad y realmente rápidos para la identificación de la fenilcetonuria. Los investigadores llegaron a la conclusión que este sería la mejor técnica de cuantificación de campo debido a su alta capacidad de reproducibilidad y practicidad (Wang et al., 2013).

6. Conclusiones

La realización de estudios metabolómicos para el análisis de biomarcadores alimentarios ayuda a la evaluación y cuantificación de la ingesta dietética y permite realizar intervenciones precisas. Se emplean biomarcadores específicos de ingesta y biomarcadores de patrones alimenticios.

La detección de patógenos alimentarios se ha simplificado gracias a los análisis discriminativos y predictivos metabolómicos, y la técnica con mejor prestación para estos ensayos es el MALDI- TOF- MS.

La metabolómica facilita el descubrimiento de contaminantes químicos que modifican la fisiología de animales comestibles, de otros alimentos y/o del propio consumidor final.

Los nuevos marcadores alimentarios descubiertos por estas técnicas, se pueden trasladar para la mejora de los Programas Nacionales de Control de Alimentos y de la Salud Animal.

Los aceites, seguidos de la leche, la fruta y las especies son las sustancias que presentan mayores porcentajes de adulteración y junto a otros productos son objetivo de análisis por EM.

La técnica de EM permite comparar alimentos transgénicos de la misma clase, conocer sus compuestos y conocer los posibles daños a la salud.

El análisis preciso de fenilalanina mediante espectrometría de masa es ideal para el diagnóstico de fenilcetonuria por su bajo costo, requiere poco tiempo para su realización y la preparación de la muestra es mínima.



7. Bibliografías

- AECOSAN. (2014). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) en relación con los riesgos microbiológicos asociados al consumo de determinados alimentos por mujeres embarazadas. *Revista Del Comité Científico*, 19, 11–227
- Al Hafid, N., & Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*, 4(4), 304–30417. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07>
- Almanza Aguilera, E. (2017). *Efecto de un patrón de alimentación mediterránea sobre los perfiles metabólicos asociados a salud metabólica y microbiota intestinal. Estudios de biomarcadores mediante una aproximación metabólica no dirigida por resonancia magnética nuclear*. Universidad de Barcelona. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/457627#page=1>
- Araújo, T., De Castro, R., Pereira, L., Geoffroy, I., Alves, L., Alvarenga, L., Hofer, B., Barroso, C., & Vallim, D. (2020). Evaluation of MALDI-TOF MS as a tool for detection of *Listeria spp.* directly from selective enrichment broth from food and stool samples. *Journal of Microbiological Methods*, 173, 105936. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105936>
- Argudín, M., Mendoza, M., & Rosario, M., (2010). Food Poisoning and *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. *Toxins*, 2(7), 1751–1773. <https://doi.org/10.3390/toxins2071751>
- Atia A., Sobhy, W., Reda, L., Elsayed, A., Thompson, L., & Saad, W. (2018). Chicken giblets and wastewater samples as possible sources of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevalence, enterotoxin production, and antibiotic susceptibility. *Journal of Food Safety*, 38(4), e12478. <https://doi.org/10.1111/jfs.12478>
- Bagalkoti, & Bagali. (2017). Food adulteration and it's health hazards. *Paryeshana Revista Internacional de Ayurvédica Investigación*, 1(6), 1–6. Disponible en: http://pijar.org/articles/Arch_Vol1_Issue6/1.Dr.Anil.Bagalkoti.pdf
- Bajpai, V., Park, I., Khan, I., Hamad, F., Kumar, P., Chen, L., Na, M., Suk, Y., Kyu, Y., & Shukla, S. (2020). (–)-Tetrahydroberberubine-acetate accelerates antioxidant potential and inhibits food associated *Bacillus cereus* in rice. *Food Chemistry*, 339, 127–902. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127902>
- Bansal, S., Singh, A., Mangal, M., Mangal, A., & Kumar, S. (2017). Food adulteration: Sources, health risks, and detection methods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(6), 1174–1189. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.967834>
- Barbuddhe, S., Maier, T., Schwarz, G., Kostrzewa, M., Hof, H., Doman, E., Chakraborty, T., & Hain, T. (2008). Rapid identification and typing of *Listeria* species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(17), 5402–5407. <https://doi.org/10.1128/AEM.02689-07>
- Biao, Z., Yun, Y., & Liang, Z. (2008). Investigation of antimicrobial model of *Hemisleya pengxianensis* W.J. Chang and its main active component by metabolomics technique. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(1), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.008>
- Bintsis, T. (2017). Foodborne pathogens. *AIMS Microbiology*, 3(3), 529–563. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2017.3.529>
- Böhme, K., Fernández, I., Barros, J., Gallardo, J., Cañas, B., & Calo, P. (2012). SpectraBank: An open access tool for rapid microbial identification by MALDI-TOF MS fingerprinting. *Electrophoresis*, 33(14), 2138–2142. <https://doi.org/10.1002/elps.201200074>
- Campistol Plana, J. (2019). Fenilcetonuria de diagnóstico precoz. Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones-terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires)*, 79, 2–5. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31603834.pdf>
- Campuzano, S., Ruiz, Víctor., Serafín, V., Yañez, P., & Pingarrón, J.(2020). Cutting-Edge Advances in Electrochemical Affinity Biosensing at Different Molecular Level of Emerging Food Allergens and Adulterants. *Biosensors*, 10(2), 10. <https://doi.org/10.3390/bios10020010>
- Cancino, N., Fellenberg, M., Wendy, F., Ibañez, R., & Vargas, E. (2017). Bacterias transmitidas por los alimentos en los productos lácteos: Detección por técnicas moleculares. *Ciencia e Investigación Agraria*, 44(3), 215–229.

- <https://doi.org/10.7764/rcia.v44i3.1811>
- Canuto, G., Da Costa, J., Da Cruz, P., De Souza., Faccio, A., Klassen, A., Rodrigues, K., & Tavares, M. (2018). Metabolómica: Definiciones, Aplicaciones de Vanguardia y Representativas. *Quimica Nova*, 41(1), 75–91. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170134>
- Caspersen, I., Haugen, M., Schjøberg, S., Vejrup, K., Brantsæter, A., Meltzer, H., Alexander, J., Magnus, P., & Kvalen, H. (2016). Maternal dietary exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) is associated with language delay in 3 year old Norwegian children. *Environment International*, 91, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.031>
- Castejón Ferrer, D. (2015). *Avances en el Estudio de Matrices Alimentarias mediante RMN Metabólica*. Universidad Complutense de Madrid, Madrid . Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/42695/1/T38787.pdf>
- Catharino, R., Haddad, R., Girotto, L., Cuncha, I., Sawaya, A., & Eberlin, M. (2005). Characterization of vegetable oils by electrospray ionization mass spectrometry fingerprinting: Classification, quality, adulteration, and aging. *Analytical Chemistry*, 77(22), 7429–7433. <https://doi.org/10.1021/ac0512507>
- Cevallos-Cevallos, J. M., Reyes, J., Etxeberria, E., Danyluk., & Rodrick, G. (2009). Metabolomic analysis in food science: a review. *Trends in Food Science and Technology*, 20(11–12), 557–566. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2009.07.002>
- Cheng, K., Chui, H., Domish, L., Hernandez, D., & Wang, G. (2016). Recent development of mass spectrometry and proteomics applications in identification and typing of bacteria. *Proteomics – Clinical Applications*, 10(4), 346–357. <https://doi.org/10.1002/prca.201500086>
- Cornejo, & Raimann. (2004). Diagnóstico, clínica y tratamiento de la fenilketonuria (PKU). *Revista Chilena de Nutrición*, 31(1), 25–30. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182004000100003>
- Cortés, A., Guzmán, C., & Díaz, M. (2018). Sobre *Bacillus cereus* y la inocuidad de los alimentos. *Revista de Ciencias*, 22(1), 93–108. <https://doi.org/10.25100/rc.v22i1.7101>
- Darwish, W., Eldaly, E., Tharwat, M., Yoshinori, E., Nakayana, S., & Ishizuk, M. (2013). Residuos de antibióticos en los alimentos: el escenario africano: HUSCAP. *Revista Japonesa de Investigación Veterinaria*, 61, 13–22. Recuperado de: https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/52350/1/JJVR61-S_REVIEW_02.pdf
- Darwish, W., Ikenaka, Y., Nakayama, S., & Ishizuk, M. (2014). An Overview on Mycotoxin Contamination of Foods in Africa. *J. Vet. Med. Sci*, 76(6), 789–797. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0563>
- Darwish, W., Ikenaka, Y., Nakayama, S., Mizukawa, H., & Ishizuk, M. (2015). Mutagenicity of modelled-heat-treated meat extracts: Mutagenicity assay, analysis and mechanism of mutagenesis. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 63(4), 173–182. <https://doi.org/10.14943/jjvr.63.4.173>
- Deng, C., Shang, C., Hu, Y., & Zhang, X. (2002). Rapid diagnosis of phenylketonuria and other aminoacidemias by quantitative analysis of amino acids in neonatal blood spots by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 775(1), 115–120. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00283-0](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00283-0)
- Dobson, G., Shepherd, T., Verrall, S., Conner, S., McNicol, J., Ramsay, G., Shepherd, L., Davies, H., & Stewart, D. (2008). Phytochemical diversity in tubers of potato cultivars and landraces using a gc-ms metabolomics approach. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(21), 10280–10291. <https://doi.org/10.1021/jf801370b>
- Doménech, J. (2004). Plaguicidas . *Offfarm*, 23(7), 108–114. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-plaguicidas-13064299>
- Ecker, D., Sampath, R., Massire, C., Blyn, L., Hall, T., Eshoo, M., & Hofstadler, S. (2008). Ibis T5000: A universal biosensor approach for microbiology. *Nature Reviews Microbiology*, 6(7), 553–558. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1918>
- El Sheikh, A. F. (2019). DNAFoil: Novel technology for the rapid detection of food

- adulteration. *Trends in Food Science and Technology*, 86, 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.11.012>
- Emwas, A., Roy, R., McKay, R., Tenori, L., Saccenti, E., Nagana, G., Raftery, D., Alahmari, F., Jaremko, L., & Wishart, D. (2019). RMN Spectroscopy for metabolomics research. *Metabolites*, 9(7), 123. <https://doi.org/10.3390/metabo9070123>
- FAO. (1996). *Declaración de Roma sobre la Seguridad Alimentaria Mundial*. Roma. Recuperado de: <http://www.fao.org/3/w3613s/w3613s00.htm>
- Fung, Fred., Wang, H., & Menon, S. (2018). Food safety in the 21st century. *Biomedical Journal*, 41(2), 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.003>
- Gallart, H., Chéreau, S., Dervilly, G., & Le, B. (2015). Potential of mass spectrometry metabolomics for chemical food safety. *Bioanalysis*, 7(1), 133–146. <https://doi.org/10.4155/bio.14.267>
- García, R., León, C., Dinelli, G., Carretero, A., Fernández, A., Garcia, V., & Cifuentes, A. (2008). Comparative metabolomic study of transgenic versus conventional soybean using capillary electrophoresis-time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1195(1–2), 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.05.018>
- García, P., Allende, F., Legarraga, P., Huilcaman, M., & Solari, S. (2012). Identificación bacteriana basada en el espectro de masas de proteínas: Una nueva mirada a la microbiología del siglo XXI. *Revista Chilena de Infectología*, 29(3), 263–272. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182012000300003>
- Genchi, G., Sinicropi, M., Carocci, A., Lauria, G., & Catalano, A. (2017). Mercury exposure and heart diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(1), 74. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010074>
- Gil, L., Manyes, L., Font, G., & Berrada, H. (2019). Defensa Alimentaria: revisión de herramientas y estrategias 2019. *Revista de Toxicología*, 36(2), 99–105.
- Glauser, G., Guillaume, D., Grata, E., Boccard, J., Thicone, A., Carrupt, P., Veuthey, J., Rudaz, S., & Wolfender, J. (2008). Optimized liquid chromatography-mass spectrometry approach for the isolation of minor stress biomarkers in plant extracts and their identification by capillary nuclear magnetic resonance. *Journal of Chromatography A*, 1180(1–2), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.12.021>
- González, & Rojas. (2005). Diseases transmitted by food and PCR: Prevention and diagnosis. *Salud Pública de Mexico*, 47(5), 388–390. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342005000500010>
- Guenneq, A., Giraudeau, P., & Caldarelli, S. (2014). Evaluation of fast 2D NMR for metabolomics. *Analytical Chemistry*, 86(12), 5946–5954. <https://doi.org/10.1021/ac500966e>
- Guo, W., Pan, B., Sakkiah, S., Yavas, G., Ge, W., Zou, W., Tong, W., & Hong, H. (2019). Persistent organic pollutants in food: Contamination sources, health effects and detection methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(22), 4361. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224361>
- Hatzakis, E. (2019). Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) en la ciencia de los alimentos. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(1), 189–220. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12408>
- Hervé, R., Payros, D., Pinton, P., Théodorou, V., Bonin, Muriel., & Oswald, I. (2017). Impact of mycotoxins on the intestine: are mucus and microbiota new targets? *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, 20(5), 249–275. <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1326071>
- Hettick, J., Green, B., Buskirk, A., Kashon, M., Slaven, J., Janotka, E., Blachere, F., Schmechel, D., & Beezhold, D. (2008). Discrimination of *Aspergillus* isolates at the species and strain level by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry fingerprinting. *Analytical Biochemistry*, 380(2), 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2008.05.051>
- Hmaissia, K., Ghali, R., Mzigh, C., Aouni, Z., Machgou, S., & Hedhili, A. (2012). Ochratoxin A levels in human serum and foods from nephropathy patients in Tunisia: Where are you now? *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(5), 509–512. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.11.006>

- Jeamsripong, S., & Atwill, E. (2019). Modelling of indicator *Escherichia coli* contamination in sentinel oysters and estuarine water. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(11), 1971. <https://doi.org/10.3390/ijerph16111971>
- Joshi, V., Srinivas, P., & Khan, I. (2005). Rapid and Easy Identification of *Illicium verum* Hook. f. and Its Adulterant *Illicium anisatum* Linn. by Fluorescent Microscopy and Gas Chromatography. *Journal of AOAC International*, 88(3), 703–706. Retrieved from https://watermark.silverchair.com/jaoac0703.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAqcgwgKjBgkqhkiG9w0BBwagggKUMIICkAIBADCCAokGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMqMBkDotoYtTPlXFpAgEQgIICWhnvdSI8b9Efeoo564AGk7CyafmSpdYqYJb40pevkMtE2
- Jumpponen, M., Rönkkömäki, H., Pasanen, P., & Laitinen, J. (2013). Occupational exposure to gases, polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds in biomass-fired power plants. *Chemosphere*, 90(3), 1289–1293. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.001>
- Jun, J., Chang, S., Wicklund, A., & Skurnik, M. (2018). Bacteriophages reduce *Yersinia enterocolitica* contamination of food and kitchenware. *International Journal of Food Microbiology*, 271, 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.02.007>
- Kools, S., Moltmann, J., & Knacker, T. (2008). Estimating the use of veterinary medicines in the European union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.06.003>
- Laín, E., Ruiz, S., Marne, C., & Revillo, M. (2015). Gastroenteritis bacteriana en un área de Zaragoza (España). *Pediatría de Atención Primaria*, 17(65), 29–35. <https://doi.org/10.4321/S1139-76322015000100005>
- Lars, F., Gustaf, C., Kjellström, T., & Nordberg, G. (2019). *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal*: (Vol. 2). CRC Press. Recuperado de: https://books.google.es/books?hl=en&lr=&id=zQTFDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=DaGo6fR75h&sig=7SEsSo-JTetN67cmT3K0bra3StE&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Leon, C., Rodríguez, I., Lucio, M., García, V., Ibañez, E., Schmitt, P., & Cifuentes, A. (2009). Metabolomics of transgenic maize combining Fourier transform-ion cyclotron resonance-mass spectrometry, capillary electrophoresis-mass spectrometry and pressurized liquid extraction. *Journal of Chromatography A*, 1216(43), 7314–7323. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.04.092>
- Levandi, T., Leon, C., Kaljurand, M., Garcia, V., & Cifuentes, A. (2008). Capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry for comparative metabolomics of transgenic versus conventional maize. *Analytical Chemistry*, 80(16), 6329–6335. <https://doi.org/10.1021/ac8006329>
- Lin, H., Sung, T., & Ran, H. (2013). Arsenic levels in drinking water and mortality of liver cancer in Taiwan. *Journal of Hazardous Materials*, 262, 1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.12.049>
- López, M., García, V., & Alegre, M. (2009). Reversed-phase high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry profiling of transgenic and non-transgenic maize for cultivar characterization. *Journal of Chromatography A*, 1216(43), 7222–7228. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.08.050>
- López, R., Romero, R., & Garrido, A. (2019). Metabolomics approaches for the determination of multiple contaminants in food. *Current Opinion in Food Science*, 28, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.08.006>
- Luthria, D., Ze, L., Robbins, R., Finley, J., Banuelos, G., & Harnly, J. (2008). Discriminating between cultivars and treatments of broccoli using mass spectral fingerprinting and analysis of variance-principal component analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(21), 9819–9827. <https://doi.org/10.1021/jf801606x>
- Maldonado, N., Robledo, C & Robledo, J. (2018). La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infetio*, 22(1), 35–45. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v22n1/0123-9392-inf-22-01-00035.pdf>
- Martinović, T., Andjelković, U., Šrajer, M., Rešetar, D., & Josić, D. (2016). Foodborne pathogens and their toxins. *Journal of Proteomics*, 147, 226–235.



- <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.04.029>
- Mateos, P. (2016). Alimentos transgénicos . *FarmaJournal*, 1(1), 179–180. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43202/1/9243593056_spa.
- Méndez, K., Santoyo, M., Saldaña, K., Rodríguez, M., Flores, R., & Pérez, F. (2019). Metabolómica como nueva herramienta para el diagnóstico oportuno en enfermedades no transmisibles. *Rev. Salud Ambient*, 19(2), 109–115. Recuperado de: [file:///Users/esthefany/Downloads/942-4825-1-PB \(4\).pdf](file:///Users/esthefany/Downloads/942-4825-1-PB%20(4).pdf)
- Moco, S., Forshed, J., & De Voz, R. (2008). Intra- and inter-metabolite correlation spectroscopy of tomato metabolomics data obtained by liquid chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance. *Metabolomics*, 4(3), 202–215. <https://doi.org/10.1007/s11306-008-0112-8>
- Monton, M., & Soga, T. (2007). Metabolome analysis by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1168(1–2), 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.02.065>
- Odrozola, L., & Corrales, F. J. (2015). Discovery of nutritional biomarkers: Future directions based on omics technologies. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66, S31–S40. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1038224>
- Olivares, V., Valverde, L., Quiros, V., García, R., Muñoz, N., Navarro, M., & Cabrera, C. (2014). Níquel en alimentos y factores influyentes en sus niveles, ingesta, biodisponibilidad y toxicidad: una revisión. *CyTA-Journal of Food*, 13(1), 87–101. <https://doi.org/10.1080/19476337.2014.917383>
- OMS. (2020, April 30). Inocuidad de los alimentos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
- Palomino, C., & González, Y. (2014). Técnicas moleculares para la detección e identificación de patógenos en alimentos: ventajas y limitaciones. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 31(3), 535–546. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300020&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Parisi, D., Magliulo, M., Nanni, P., Casale, M., Forina, M., & Roda, A. (2008). Analysis and classification of bacteria by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and a chemometric approach. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391(6), 2127–2134. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2161-2>
- Park, J., Chang, H., Hong, S., Kim, D., Chung, S., & Lee, C. (2017). A Decrease of Incidence Cases of Fumonisin in South Korean Feedstuff between 2011 and 2016. *Toxins*, 9(9), 286. <https://doi.org/10.3390/toxins9090286>
- Peruzy, M., Aponte, M., Proroga, Y., Capuano, F., Cristiano, D., Delibato, E., Houf, K., & Murru, N. (2020). *Yersinia enterocolitica* detection in pork products: Evaluation of isolation protocols. *Food Microbiology*, 92, 103–593. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103593>
- Picó, C., Serra, F., Rodríguez, A., Keijer, J., & Palou, A. (2019). Biomarkers of nutrition and health: New tools for new approaches. *Nutrients*, 11(5), 1092. <https://doi.org/10.3390/nu11051092>
- Ramos Castellar, C. I. (2017). *Estudio sobre hábitos alimenticios, conocimiento y uso de los alimentos transgénicos como eje articulador del proyecto trasnversal estilo de vida saludable en la comunidad estudiantil de la institución Antonio de la torre y miranda de Lorica, Córdoba*. Universidad de Córdoba, Córdoba. Disponible en: [https://repositorio.unicordoba.edu.co/bitstream/handle/ucordoba/903/INFORME FINAL CRISTINA RAMOS LISTO.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unicordoba.edu.co/bitstream/handle/ucordoba/903/INFORME_FINAL_CRISTINA_RAMOS_LISTO.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Reglamento (CE) N o 1881/2006 de la comisión. (2016). Recuperado de: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out123_en.pdf
- Reyes S., M. S., & Rozowski N, J. (2003). Alimentos transgénicos. *Revista Chilena de Nutrición*, 30(1), 21–26. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182003000100003>
- Saavedra-Charca, W. et al. (2015). Técnicas analíticas empleadas en metabolómica de alimentos, 191–210. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/290649179_Analytical_techniques_used_in_food_metabolomics

- Santos Acunha, T. (2017). *Metabolómica De Compuestos Bioactivos: Nuevos Desarrollos Metodológicos y Aplicaciones*. Universidad Autónoma de Madrid. Recuperado de: <https://digital.csic.es/handle/10261/196095>
- Schrenk, D., & Cartus, A. (2017). *Chemical Contaminants and Residues in Food - Google Libros* (Woodhead P). Retrieved from https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=l-dGDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=7qa2klMmQe&sig=5RhjT5ifv0IQKagO5EDTlfxNids&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Sébedio, J. L., & Malpuech-Brugère, C. (2016). Implementation of Foodomics in the Food Industry. In C. M. Galanakis (Ed.), *Innovation Strategies in the Food Industry: Tools for Implementation* (pp. 251–269). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803751-5.00013-1>
- Sharma, S., & Chatterjee, S. (2017). Microplastic pollution, a threat to marine ecosystem and human health: a short review. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(27), 21530–21547. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9910-8>
- Shewry, P., Budo, M., Lovegrove, A., Powers, S., Naiper, J., Ward, L., Baker, J., & Beale, M. (2007). Are GM and conventionally bred cereals really different? *Trends in Food Science and Technology*, 18(4), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.12.010>
- Smolinska, A., Blanchet, L., Buydens, L., & Wijmenga, S. (2012). NMR and pattern recognition methods in metabolomics: From data acquisition to biomarker discovery: A review. *Analytica Chimica Acta*, 750, 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.05.049>
- Sonnenfeld, A. R. (2017). Ingeniería genética y dignidad humana. *Revista de Medicina de La Universidad de Navarra*, 30(4), 261–267. Recuperado de: <https://revistas.unav.edu/index.php/revista-de-medicina/article/view/6587/5776>
- Soto, Z., Gutiérrez, C., Moya, Y., Mattos, R., Bolívar, H., & Villarreal, J. (2018). Detección molecular de *Salmonella spp.*, *Listeria spp.* y *Brucella spp.* en queso artesanal fresco comercializado en Barranquilla: un estudio piloto. *Biomédica*, 38, 30–36. Recuperado de: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3677/3989>
- Stroup, B., Held, P., Williams, P., Clayton, M., Murali, S., Rice, G., & Ney, D. (2016). Clinical relevance of the discrepancy in phenylalanine concentrations analyzed using tandem mass spectrometry compared with ion-exchange chromatography in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 6, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.01.001>
- Sumaily, K. M., & Mujamammi, A. H. (2017). Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *International Journal of Health Sciences*, 11(5), 63–70. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669513/>
- Taniguchi, T., Ohki, M., Urata, A., Ohshiro, S., Tarigan, E., Kiatsomphob, S., Vetchapitak., Sato, H., & Misawa, N. (2020). Detection and identification of adhesins involved in adhesion of *Campylobacter jejuni* to chicken skin. *International Journal of Food Microbiology*, 337, 108–929. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2020.108929>
- Tevell, A., Bjornstad, K., & Hedeland, M. (2013). Mass Spectrometric Detection of Protein-Based Toxins. *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science*, 11(1), 215–226. <https://doi.org/10.1089/bsp.2012.0072>
- Thompson, L., Darwish, W., Ikenak, Y., Nakayama, S., Mizukawa, H., & Ishizuka, M. (2017). Organochlorine pesticide contamination of foods in Africa: incidence and public health significance. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 79(4), 751–764. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0214>
- Thompson, L. A., & Darwish, W. S. (2019). Environmental Chemical Contaminants in Food: Review of a Global Problem. *Journal of Toxicology*, 2019, 14. <https://doi.org/10.1155/2019/2345283>
- Tikunov, Y., Lommen, A., Harrie, C., Raoul, V., Hall, R & Bovy, A. (2005). A novel approach for nontargeted data analysis for metabolomics. Large-scale profiling of tomato fruit volatiles 1[w]. *Plant Physiology*, 139, 1125–1137. <https://doi.org/10.1104/pp.105.068130>
- Trentanni Hansen, J. (2018). *Determinación de la adulteración de alimentos mediante la implementación de metodologías analíticas basadas en técnicas espectroscópicas y análisis multivariante*. Universidad Nacional Del Sur, Bahía Blanca, Argentina.



- Recuperado de: <http://bc2.uns.edu.ar/bitstream/123456789/4224/1/TESIS.pdf>
- Varela, Z., Pérez, L., & Estrada, D. (2016). Bacterias causantes de enfermedades transmitidas por alimentos: una mirada en Colombia. *Salud Uninorte*, 32(1), 105–122. <https://doi.org/10.14482/sun.32.1.8598>
- Vázquez Fresno, R. (2015). *Estudio metabólico de biomarcadores nutricionales en estudio de intervención mediante resonancia magnética nuclear. Intervención con alimentos, complementos y patrones alimentarios*. Universidad de Barcelona. Recuperado de: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/290164#page=1>
- Vockley, J., Andersson, H., Antshel, M., Braverman, N., Burton, B., Frazier, D., Mitchell, J., Smith, W., Thompson, B., & Berry S. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16(2), 188–200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
- Vyralakshmi, G., & Jayasheela, G. (2017). Food Adulteration and Contamination-A Catastrophe. *IOSR Journal of Environmental Science*, 11(7), 62–70. <https://doi.org/10.9790/2402-1107016270>
- Wang, C., Zhu, H., Song, F., Liu, Z., & Liu, S. (2013). Newborn screening of phenylketonuria using direct analysis in real time (DART) mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(10), 3159–3164. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6713-8>
- Wasiński, B. (2019). Extra-intestinal pathogenic *escherichia coli* – threat connected with food-borne infections. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 26(4), 532–537. <https://doi.org/10.26444/aaem/111724>
- Webb, M., Barker, C., Goodburn, K., & Peck, M. (2019). Risk presented to minimally processed chilled foods by psychrotrophic *Bacillus cereus*. *Trends in Food Science and Technology*, 93, 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.024>
- Winneke, G. (2011). Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *Journal of the Neurological Sciences*, 308(1–2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.020>
- Zampara, A., Holst, M., Elsser, A., & Boronsted, L. (2017). Significance of phage-host interactions for biocontrol of *Campylobacter jejuni* in food. *Food Control*, 73, 1169–1175. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.033>