

GLUTAMATO MONOSÓDICO ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

*Felix Guillermo Reyes Reyes
Miguel Arcanjo Areas
Hellen Dea Barros Maluly*

1. INTRODUCCIÓN

El glutamato monosódico (GMS), también identificado por las siglas GMS o MSG (*monosodium glutamate*, en inglés), es la sal sódica del aminoácido ácido glutámico. Sus estructuras se presentan en la Figura 12.1.

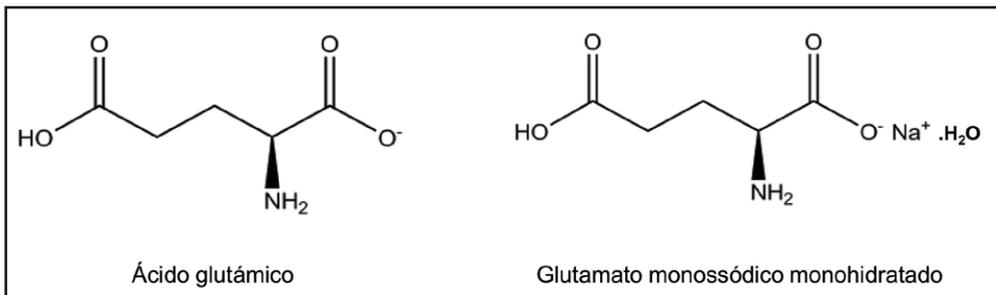


Figura 12.1 – Estructuras moleculares del ácido glutámico y del glutamato monosódico monohidratado.

Fuente: figura elaborada por los autores.

El ácido glutámico (o glutamato en su forma disociada) es el principal compuesto responsable por el denominado quinto gusto básico, umami, que en japonés quiere decir “delicioso” o “sabroso”. Además del glutamato, otras moléculas pueden inducir el gusto umami, como los nucleótidos, entre ellos inosina-5'-monofosfato y guanosina-5'-monofosfato (Blonde & Spector, 2017).

El glutamato libre, que no forma parte de la estructura de proteínas, puede estar naturalmente presente en la composición de los alimentos como, por ejemplo, tomates, espárragos, maíz, guisante, pescados, mariscos y carnes en general. Puede estar presente también en productos procesados e/o fermentados como quesos curados, jamón crudo, salami o puede haber sido adicionado como aditivo alimentario en la forma de GMS en alimentos procesados, como las sopas instantáneas, salsa de soya, aderezos para ensalada y *snacks*, entre otros (Maluly *et al.*, 2017; Yamaguchi & Ninomiya, 2000).

El GMS ha sido tema de investigaciones científicas en diversas áreas, tanto en aquellas relacionadas con la tecnología de alimentos como en las que involucran cuestiones de salud humana. Este compuesto tiene un uso ampliamente diseminado en la industria de alimentos y desempeña muchas funciones fisiológicas en el cuerpo humano. Además, es importante mencionar que ya ha sido confirmada la presencia de receptores específicos para el glutamato, tanto en la lengua como en el estómago e intestino (Kurihara, 2015).

Sin embargo, la cuestión de la seguridad del uso del GMS ha generado polémicas a partir de publicaciones en las que lo asociaban a efectos adversos para la salud humana, cuando utilizado como aditivo alimentario en las comidas o en alimentos procesados. Entre estos efectos adversos podemos citar el “Complejo de Síntomas Relacionados con la Ingesta de Glutamato Monosódico” (conocido como “Síndrome del Restaurante Chino”) y la “Obesidad Hipotalámica” (Hermanussen *et al.*, 2006; Kwok, 1968; Monno *et al.*, 1995). A raíz de este hecho, el GMS como aditivo alimentario ha sido objeto de evaluaciones en cuanto a su seguridad de uso. En ellas han participado diferentes comités científicos y/o agencias de reglamentación: el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) y la Federación de las Sociedades Americanas de Biología Experimental (FASEB).

En 1970, en su 14ª reunión, el JECFA evaluó diferentes sales del ácido glutámico. El Comité estableció una ingesta diaria aceptable (IDA) de 0-120 mg/kg p.c. (expresados como ácido L- glutámico), y concluyó también que esa

IDA no se aplicaba a niños menores de 12 semanas de vida (JECFA, 1971). Sin embargo, en 1973, en la 17ª reunión, fue retirada la restricción de uso para alimentos infantiles, después de la verificación de que tales efectos adversos no eran observados en animales neonatos en los niveles recomendados para el uso de sales de ácido glutámico como aditivo alimentario, manteniéndose el valor de IDA (JECFA, 1974). Sin embargo, en evaluación posterior, realizada en 1987, el Comité estableció para el GMS una IDA “no especificada”. La denominación IDA “no especificada” significa que, tomando como base los datos disponibles (químicos, bioquímicos, toxicológicos, etc.), la ingesta diaria total de la sustancia, derivada de su uso para alcanzar los efectos tecnológicos deseados y de su concentración natural en los alimentos, no representa un peligro para la salud. Por esta razón, y por las otras enunciadas en cada una de las evaluaciones, no se consideró necesario el establecimiento de una IDA expresada en forma numérica. De esta forma, el JECFA concluyó que el GMS no representa un riesgo para la salud, cuando utilizado como aditivo alimentario (JECFA, 1988).

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), al igual que el JECFA, estableció una IDA “no especificada” para el GMS (BRASIL, 2001). Ya en los Estados Unidos de América, en 1958, el FDA clasificó el GMS como ingrediente Generalmente Reconocido como Seguro (*Generally Recognized as Safe*- GRAS). Esta clasificación se mantuvo en la reevaluación de los datos disponibles sobre el GMS, realizada en 1978 (FDA, 2018). Posteriormente, trabajos publicados indicaron la inducción de efectos adversos relacionados con el GMS como aditivo alimentario, principalmente en alimentos infantiles (Airoldi *et al.*, 1979; Arbogast & Voogt, 1990). Consecuentemente, la FDA recomendó que fueran realizados estudios adicionales para identificar la relación entre los efectos adversos y el uso del GMS en la alimentación de recién nacidos y de niños (Anderson & Raiten, 1992). De esta forma, la FASEB, formada por un grupo de científicos independientes, a pedido de la FDA, realizó una revisión completa de los datos científicos relacionados con la seguridad del GMS. En 1995, la FASEB concluyó que este componente es seguro cuando consumido como aditivo alimentario en los niveles tecnológicos recomendados (0,1-0,8% en el alimento) (Beyreuther *et al.*, 2007; Raiten *et al.*, 1995).

El Parlamento Europeo publicó en 1995 una directiva que estableció un límite de uso para el GMS de 10 g/kg de alimento, cuando utilizado como aditivo alimentario individualmente o en combinación con ácido glutámico y sus sales (potasio, calcio, amonio y magnesio), conforme las buenas prácticas de fabricación (EC, 1995). La última regulación publicada por el Parlamento fue

en 2008 y mantuvo las recomendaciones de la directiva de 1995 (EC, 2008). No obstante, como consecuencia de la reevaluación sobre la seguridad del uso de aditivos alimentarios, el Sector de Aditivos Alimentarios y Fuentes de Nutrientes Adicionados a los Alimentos (ANS) de la EFSA recomendó, en 2017, una IDA de grupo de 30 mg/kg p.c para el ácido glutámico y sus sales, expresada como ácido glutámico, lo cual no es compatible con el propio consumo de glutamato intrínseco de la dieta (Mortensen *et al.*, 2017). Siendo así, hasta 2020 esta recomendación no había sido aceptada ni adoptada por los órganos reguladores de todos los países.

Recientemente, Zanfrescu *et al.* (2019) relataron que muchos de los efectos negativos para la salud asociados al GMS tienen poca relevancia en humanos, en relación a la exposición crónica, y además son poco informativos pues se basan en la utilización de dosis de exposición elevadas que no corresponden a los niveles consumidos normalmente a través de los alimentos. Los autores concluyeron que son necesarios estudios clínicos y epidemiológicos adicionales, con protocolo (diseño experimental) adecuado teniendo en cuenta el GMS presente naturalmente en los alimentos y aquel adicionado como aditivo alimentario.

Este capítulo presenta una revisión de los datos biológicos, aspectos bioquímicos relacionados a la cinética y metabolismo, así como también estudios especiales (transporte transplacentario, barrera hematoencefálica). Serán analizados además, los estudios de toxicidad (toxicidad aguda, subcrónica, crónica, teratogenicidad y carcinogenicidad) utilizados por los diferentes Comités y/o Agencias de Reglamentación para establecer el uso seguro del GMS como aditivo alimentario.

2. ESTUDIOS DE CINÉTICA Y METABOLISMO

2. 1. Comportamiento del glutamato en el tracto gastrointestinal

El glutamato es metabolizado en gran cantidad en el tracto gastrointestinal (Figura 12.2). El estudio de Reeds *et al.* (2000) demostró que en el intestino de cerdos [(lactantes (hasta 20 kg) y jóvenes (de 20 a 60 kg)], así como también en humanos adultos, el GMS o el glutamato de la dieta es metabolizado en hasta 95 % como efecto de este primer trayecto. Posteriormente, el mismo grupo verificó que la absorción del glutamato en el estómago es mayor que en el intestino (Janeczko *et al.*, 2007).

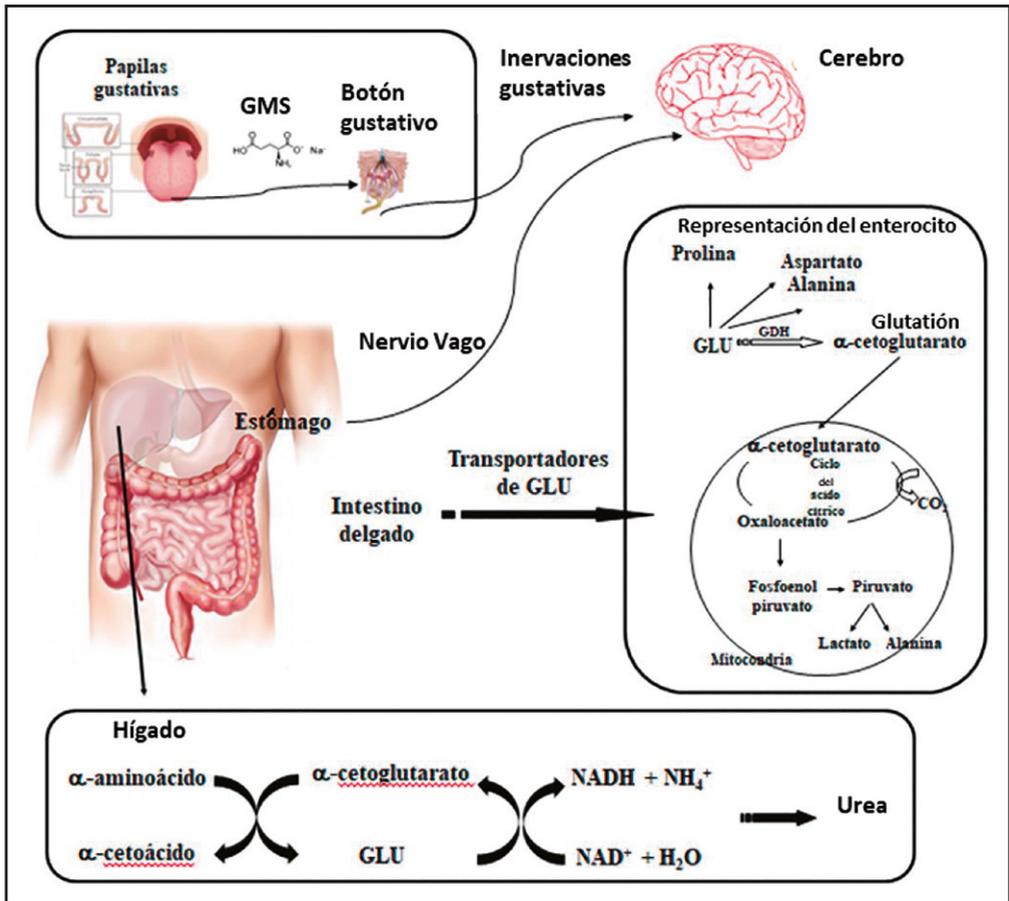


Figura 12.2 – Ruta metabólica del GMS en el organismo (GMS: glutamato monosódico; GLU: ácido glutámico; GDH: glutamato deshidrogenasa; CO_2 : dióxido de carbono; ATP: adenosina trifosfato; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido; NH_4^+ : ion amonio).

Fuente: figura adaptada de Chandrashekar, 2006; y 3B Scientific/
<https://www.3bscientific.com.br/index.html>.

La metabolización del glutamato comienza por su transporte vía células del estómago y del intestino, a través del transportador de glutamato-aspartato 1 (GLAST-1), del transportador del glutamato (GLT-1), de los acarreadores de aminoácidos excitatorios 1 (EAAC-1) y de los transportadores de aminoácidos excitatorios 4 y 5. Los EAAC-1 son los transportadores más abundantes de glutamato en el intestino delgado, pero no en el estómago e intestino grueso. Por otro lado, el GLAST-1 y el GLT1 están presentes, en su mayor parte, en el estómago. Cuando el glutamato es absorbido por las células del tracto gastrointestinal, comienza a ser catabolizado en el citosol y en la mitocondria por la reacción

de trasaminación, con actividad de las enzimas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, aminotransferasas de cadena ramificada y glutamato deshidrogenasa (GDH), presentes en el estómago, intestino delgado y colon. El glutamato es metabolizado a α -cetoglutarato, el cual puede entrar en el ciclo del ácido tricarbóxico con producción de energía (ATP) y liberación de dióxido de carbono (Iwanaga *et al.*, 2005).

Los átomos de carbono del glutamato que no sufrieron oxidación hasta la formación de dióxido de carbono son convertidos en lactato, alanina, prolina, citrulina, ornitina y arginina, que luego entran en la circulación portal. El nitrógeno derivado del metabolismo del glutamato es transformado en amonio y en otros aminoácidos, incluyendo la citrulina, ornitina, prolina y arginina. Gran parte del nitrógeno de estos compuestos es convertido en urea por las células hepáticas, sustancia que luego es eliminada por la orina (Burrin & Stoll, 2009).

Esa es la ruta a través de la cual ocurre la metabolización del glutamato consumido normalmente por la población, incluyendo el GMS utilizado como aditivo alimentario. Aún más, en un estudio realizado en cerdos lactantes quedó establecido que aun en dosis de GMS cuatro veces mayores que aquellas normalmente utilizadas como aditivo alimentario (hasta 0,8 %), el glutamato libre no es detectado en el plasma (Haÿs *et al.*, 2007).

2. 2. Metabolismo del glutamato en el hígado

Las rutas metabólicas del glutamato son complejas (Figura 12.2). Conforme mencionado anteriormente, el glutamato es extensivamente metabolizado en el tracto gastrointestinal a dióxido de carbono, lactato, glutatión, glutamina, alanina y varios otros tipos de aminoácidos. El glutamato ingerido que no es metabolizado en el tracto gastrointestinal entra en la circulación porta-hepática siendo entonces metabolizado en el hígado. El esqueleto carbonado del glutamato puede ser oxidado a través del ciclo de Krebs para generar energía, y su nitrógeno puede ser convertido en urea, la cual es excretada en la orina (Brosnan, 2000).

Siempre que se discute el metabolismo de los aminoácidos, es necesario separar el metabolismo del nitrógeno del metabolismo de los esqueletos de carbono. Aunque el metabolismo del nitrógeno es común a muchos aminoácidos, este es generalmente diferente para el esqueleto carbonado. El aspecto más importante del metabolismo del nitrógeno es su detoxificación en forma de urea. El metabolismo de casi todos los aminoácidos se inicia por aminotransferasas, y el

glutamato y el α -cetoglutarato forman parte de la reacción. La desaminación del glutamato promueve la formación de α -cetoglutarato y amoníaco por la enzima glutamato deshidrogenasa. El amoníaco producido aporta uno de los dos nitrógenos de la urea, por la enzima carbamoil fosfato sintetasa 1. La aspartato aminotransferasa transfiere el grupo amino del glutamato al oxalacetato para producir ácido aspártico, que puede entonces introducir el segundo nitrógeno en el ciclo de la urea por la arginino succinato sintetasa. Uno de los aspectos de este proceso es que las enzimas aminotransferasa y glutamato deshidrogenasa (GDH) son reversibles, lo que permite que el hígado ajuste la producción de amoníaco y ácido aspártico de acuerdo con las necesidades del ciclo de la urea. De este modo, el glutamato, además de producir energía por la formación de α -cetoglutarato, con posterior entrada en el ciclo de Krebs, también tiene un papel importante en la regulación del ciclo de la urea (Brosnan & Brosnan, 2009).

2. 3. Estudios de cinética

Las etapas de la cinética del glutamato dependen de la forma como este se encuentra en el organismo (si es en la forma libre o incorporado a proteínas). También tiene influencia de los componentes de la dieta, que dependen de las concentraciones de macronutrientes, principalmente de proteínas en la dieta (Imada *et al.*, 2014; Iwanaga *et al.*, 2005; Luscombe-Marsh *et al.*, 2009).

Como consecuencia del rápido metabolismo del glutamato libre en las células de la mucosa intestinal y en el hígado, sus niveles plasmáticos sistémicos son bajos, aun después de la ingesta de elevadas cantidades de proteína en la dieta. Sin embargo, la administración oral de dosis elevadas de glutamato libre puede resultar en aumento de sus niveles plasmáticos. De esta forma, el pico de concentración plasmática de glutamato dependerá de la cantidad ingerida (Stegink *et al.*, 1979). La administración enteral por sonda de una dosis de GMS de 1,0 g/kg p.c., en solución acuosa, resultó en un aumento significativo del glutamato plasmático en varias especies estudiadas. Los picos plasmáticos máximos de glutamato fueron menores en monos adultos y mayores en ratones. Diferencias relacionadas con la edad entre neonatos y adultos fueron verificadas en ratones y ratas. Los picos plasmáticos y el área bajo la curva fueron mayores en los animales recién nacidos que en los adultos, posiblemente debido a que los recién nacidos no poseen integridad gastrointestinal (Airoldi *et al.*, 1979; Ohara & Naim, 1977; Stegink *et al.*, 1975).

Fueron realizados estudios sobre los efectos de los componentes de la dieta en la absorción del glutamato en animales de laboratorio. Cuando ratones jóvenes

recibieron el GMS adicionado a fórmulas (alimentos) infantiles, o cuando los humanos adultos recibieron GMS con “consomé” (caldo concentrado) a través de intubación gástrica, los niveles máximos de glutamato en el plasma fueron significativamente menores, y el tiempo para alcanzar el pico plasmático fue mayor que cuando la misma dosis fue administrada solamente con agua (Ohara & Naim, 1977; Stegink *et al.*, 1985). De forma similar, en ratones, la alimentación *ad libitum* de una dieta que contenía GMS, originó apenas una ligera elevación plasmática de glutamato, arriba de los niveles basales (Heywood *et al.*, 1977).

Resultados similares sobre la absorción y los niveles plasmáticos del glutamato también fueron verificados en humanos. Los datos mostraron apenas un leve aumento en los niveles plasmáticos de GMS cuando fue ingerida una dosis de 0,150 g/kg p.c. en las comidas (Tung & Tung, 1980). Como ya fue citado, la ingesta de dosis elevadas de GMS junto con las comidas, provocó niveles plasmáticos de glutamato menores, en comparación con la ingesta de GMS con agua. En general, los alimentos que aportan carbohidratos metabolizables aumentan el metabolismo del glutamato, llevando a la reducción de sus niveles plasmáticos. En las células de la mucosa, los carbohidratos aportan piruvato como sustrato para la transaminación con el glutamato. De este modo se forma más alanina y llega menos glutamato a la circulación portal (Stegink *et al.*, 1983). También vale la pena mencionar que los niños, inclusive los bebés prematuros, tienen la misma capacidad de metabolizar dosis semejantes de GMS administradas en fórmulas infantiles (Tung & Tung, 1980).

La FASEB revisó treinta y cuatro estudios realizados con roedores, en los cuales el GMS fue administrado por vía enteral. Catorce animales recibieron GMS por sonda o intubación intragástrica, trece en la dieta o en el agua, cuatro por ambas vías y en tres de ellos no fue especificada la vía de administración (Anderson & Raiten, 1992). Fueron determinadas las concentraciones de ácido glutámico en el plasma en nueve estudios, y en otros cinco fueron verificados los picos de concentración plasmática (dos en ratas y tres en ratones). Tras la investigación, se concluyó que una de las causas de las lesiones producidas en el núcleo arqueado del hipotálamo, cuando el GMS era administrado por vía enteral, fue el hecho de que los estudios se realizaron con animales jóvenes, en los cuales la barrera hematoencefálica está aún en formación. Otra causa relacionada es el hecho de que en la ingesta se utilizaron dosis elevadas que no reflejan las dosis utilizadas en el consumo de GMS como aditivo alimentario. La dosis más baja utilizada en la que se observó algún tipo de lesión fue de 0,5 g/kg p.c. en animales con ocho días de vida (Daabees *et al.*, 1985).

3. ESTUDIOS DE TOXICIDAD

3. 1. Exposición aguda por vía oral

Los ensayos de toxicidad aguda tienen como objetivo demostrar la aparición de efectos adversos en un corto periodo de tiempo. Generalmente, se trata de la administración de una dosis única o exposiciones múltiples en 24 h. Se lleva también en consideración, la manifestación de algún efecto adverso en un periodo de hasta 14 días, después de la administración de la sustancia analizada (Barlow *et al.*, 2002). Estudios para la determinación del valor de la DL_{50} (dosis letal media), en los cuales el GMS fue administrado por vía oral, fueron realizados en varias especies. Los estudios fueron publicados en su mayoría en las décadas de 1960 y 1970 (JECFA, 1988). Estos trabajos mostraron valores de DL_{50} variables en ratones (13-19,2 g/kg p.c.), en ratas (10-19,9 g/kg p.c.) y en conejos (niveles mayores de 2,3 g/kg p.c.) (JECFA, 1988). Los resultados demuestran que los valores de DL_{50} utilizados fueron muy elevados indicando que el GMS tiene bajo potencial de toxicidad aguda. Además, los valores empleados no corresponden a los niveles de consumo de GMS, cuando utilizado como aditivo alimentario.

Los efectos tóxicos, tales como lesión en el núcleo arqueado del hipotálamo y alteraciones hipotalámicas, con consecuencias neuroendocrinas en roedores neonatos, han sido asociados con la exposición aguda al GMS. Esos efectos fueron verificados después de la administración de dosis elevadas por vía parenteral. Después de algunas horas, cuando el GMS fue administrado por vía oral, en altas dosis y sin la presencia de alimentos se observaron efectos neuronales en ratones de experimentación neonatos. Sin embargo, en otras especies, no fue observado ningún efecto adverso (Dawson, 1983; Hermanussen *et al.*, 2006; Olney, 1971).

3. 2. Exposición subcrónica (corta duración) por vía oral

La toxicidad subcrónica (de corta duración) generalmente involucra el estudio de efectos adversos provenientes de la exposición a múltiples dosis del agente tóxico, durante periodos que no exceden 10% de la vida media del animal. El objetivo es obtener informaciones que revelen posibles efectos tóxicos, en un periodo suficiente en que no haya modificaciones relacionadas a la edad, como alteraciones morfológicas y funcionales de los tejidos (Barlow *et al.*, 2002).

Dosis elevadas de GMS, administradas por vía enteral, pueden desarrollar lesiones en dos áreas del cerebro que son particularmente susceptibles a

efectos excitatorios exacerbados inducidos por el glutamato: el hipotálamo y el hipocampo. Para verificación de estos efectos, fueron administradas, por vía oral, dosis relativamente elevadas de GMS (4,0 g/kg p.c) en ratas adultas. Para esto, fue evaluada la ingesta única de GMS por sonda gástrica, así como la ingesta en dosis repetidas (21 días), en las cuales el GMS fue administrado en la dieta. Fueron evaluados también los niveles de glutamato en el plasma y en el cerebro. Se analizaron además, posibles alteraciones neuropatológicas mediante evaluación histológica de tejidos del cerebro. En este estudio de ingestión aguda, fue posible verificar un aumento significativo de glutamato tanto en el plasma como en los niveles extracelulares en el hipocampo y en el hipotálamo, en comparación con los de las ratas del grupo control. No obstante, en el estudio de 21 días, no fue verificada ninguna alteración en los niveles de glutamato, en comparación con las ratas que recibieron dieta control. La evaluación histológica no reveló ninguna alteración aguda o subcrónica, asociada con la administración del GMS (Monno *et al.*, 1995).

ANS/EFSA realizó una reevaluación de la seguridad del uso del GMS (Mortensen *et al.*, 2017) considerando estudios de corta duración (28 días). Para esto fueron utilizados ratas de ambos sexos (hembras dosis de 4,8 y 4,9 g/kg p.c. y machos dosis de 5,1 y 5,3 g/kg p.c.). No se observaron efectos adversos en estos ensayos. La administración de GMS (dosis de 0,15, 0,5 y 5 g/kg p.c.) a través de la dieta, a perros de la raza *beagle* mostró efectos clínicos, tales como vómito y diarrea. Sin embargo, estos síntomas no fueron considerados relevantes o fueron apenas transitorios. Así, hembras sometidas a las dosis de GMS más elevadas presentaron lesiones inespecíficas (como aumento del peso del timo), que no fueron consideradas como efectos adversos. Fueron realizados, también, ensayos subcrónicos en perros para verificar posibles efectos adversos en el tracto urinario. Después de 2 años de estudio, apenas se relataron efectos como aumento del volumen de orina y secreción de sodio. Estos efectos fueron observados cuando utilizada la dosis de administración de GMS más elevada (2,5 g/kg p.c.).

3. 3. Toxicidad crónica (largo plazo) y carcinogenicidad

Los estudios de toxicidad crónica y carcinogenicidad son realizados en un periodo correspondiente a la vida media del animal. El principal objetivo de estos estudios es evaluar los mecanismos involucrados en la ocurrencia de posibles lesiones neoplásicas como consecuencia de la exposición a la sustancia, en varias dosis, por una vía de administración apropiada (para aditivos, vía oral) (Barlow *et al.*, 2002).

Owen *et al.* (1978) relataron que la ingesta de GMS causaba hiperplasia de la vejiga y pelvis renal en ratas. Sin embargo, posteriormente, fue verificado que ese efecto no era provocado por la ingesta de GMS. La causa real era la presencia de bicarbonato de potasio (KHCO_3) en la dieta administrada a los animales. Este compuesto tenía un efecto alcalinizante en la orina (pH aumentaba hasta 8), durante el periodo de mayor consumo de alimento (de Groot *et al.*, 1988).

Shibata *et al.* (1995) realizaron un ensayo en el cual administraron dosis de 0, 0,6, 1,25, 2,5 y 5,0% de GMS a ratas, por un periodo de dos años. Los animales que recibieron dieta con 5,0% de GMS presentaron una tendencia al retardo del crecimiento. En ratas de ambos sexos que recibieron dieta con 2,5 e 5,0% de GMS ocurrió un aumento del pH y del sodio urinario mientras el potasio disminuyó. No obstante, no se observó desarrollo de lesiones proliferativas o neoplásicas en el tracto urinario.

3. 4. Estudios de reproducción y teratogenicidad

En los estudios de reproducción y de teratogénesis son evaluados los efectos adversos de la sustancia en el sistema de reproducción de animales de experimentación y las posibles consecuencias para su prole. De esta forma, fueron realizados ensayos para evaluación de los efectos adversos de GMS sobre el sistema reproductivo de animales de experimentación y sus posibles consecuencias en la prole. Se utilizaron dosis de GMS de 2,5 y 4,0 g/kg p.c., por vía oral, en ratones en fase final de gestación. Fue evaluado el comportamiento tanto de la madre como de su prole. El cruce de los machos tratados con las hembras tratadas resultó en gestaciones e hijos normales. Esto sugiere que la administración oral de GMS en una fase tardía de la preñez, no afecta la capacidad reproductiva de la prole. (Yu *et al.*, 1997).

El JECFA evaluó estudios de reproducción y teratogenicidad con administración de GMS por vía oral (JECFA, 1988). Se verificó que los animales expuestos no presentaron efectos adversos, ni aun cuando las hembras eran alimentadas con altas dosis de glutamato. Estos resultados indican que el feto y el neonato (lactantes) no fueron expuestos a los niveles tóxicos de la dieta materna, por transferencia transplacentaria o por la leche de las lactantes. Este hecho coincide con los relatos de que los niveles de glutamato en la sangre fetal no aumentan paralelamente con el aumento de los niveles de glutamato en la sangre materna. Por ejemplo, en las ratas que recibieron dosis orales de 8,0 g/kg p.c. de GMS al final del periodo de gestación, aumentaron los niveles plasmáticos de 100 a 1650 nmol/mL; sin embargo, no hubo aumento significativo en los niveles plasmáticos

de los fetos. De forma análoga, en hembras de monos *Rhesus* preñadas, la infusión de 1,0 g de GMS/h llevó a un aumento de 10 a 20 veces en los niveles de glutamato en el plasma materno, pero no hubo ningún cambio en los niveles plasmáticos de los fetos. En ratas y monos, tras la ingesta oral de grandes dosis de GMS, tampoco se detectó ningún aumento en los niveles de ácido glutámico en la leche materna.

Otros estudios evaluaron el paso de diferentes aminoácidos a través de la placenta de ovinos y concluyeron que el glutamato es el aminoácido que posee la menor transferencia para la circulación uterina, puesto que es metabolizado a α -cetoglutarato en la propia pared uterina (Cetim, 2001; Holzman *et al.*, 1979).

3. 5. Mutagenicidad

En la década de 1970, se realizaron estudios para evaluar el potencial de mutagenicidad del GMS. Con este fin, células de tejidos de ratas fueron expuestas a una dosis de 0,1% de GMS en solución y observadas durante 72 h. Ningún efecto tóxico fue verificado (FDA, 1969). Otro estudio utilizó ratones machos y les suministró GMS por sonda gástrica en diferentes niveles (0, 2,7 y 5,4 g/kg p.c.). Los animales tratados se cruzaron con hembras no tratadas cada seis semanas consecutivas. Las hembras fueron sacrificadas en la mitad de la gestación y el útero fue examinado para verificar señales de muerte embrionaria precoz y efectos mutagénicos. Entre las hembras que se cruzaron con animales tratados y no tratados, no se observaron diferencias en relación con la implantación, reabsorción y deficiencia embrionaria (JECFA, 1988).

3. 6. Neurotoxicidad

En las décadas de 1960 y 1970 se reportaron por primera vez efectos neurotóxicos asociados a la exposición al GMS. Los principales datos sobre las lesiones neuronales relacionadas con el suministro de GMS fueron constatados por Olney (1971). En su trabajo con ratones de 2 a 9 días de vida, se administraron dosis de 0,5-4,0 g/kg p.c., por vía parenteral. Estos animales fueron sacrificados a los 30 min o 48 h después de la administración de la dosis. Se observaron lesiones en el núcleo arqueado del hipotálamo, las mismas que fueron detectadas en ratones adultos tras el suministro de 5,0-7,0 g/kg p.c.

Otros investigadores han utilizado también como modelo, el animal tratado con dosis elevadas de GMS, administradas por vía parenteral u oral. Los estudios indicaron que la elevación de los niveles de glutamato en el plasma puede aumentar la circulación de glutamato en el cerebro y provocar lesión en

el núcleo arqueado del hipotálamo, y consecuente obesidad y diabetes (Hermanussen *et al.*, 2006; Nagata *et al.*, 2006). En estos experimentos, la barrera hematoencefálica de los roedores resultó gravemente dañada. En animales que habían recibido una inyección continua de GMS, el contenido de agua en el cerebro aumentó de forma significativa, provocando edema. La duplicación de concentraciones de glutamato en el plasma fue suficiente para causar este efecto. El edema cerebral empeoró solamente en estos animales. El edema puede haber ocurrido, probablemente, por la absorción de glutamato en las células de la glía, con consecuente reducción del glutamato extracelular en conjunto con iones de sodio. Esta condición, forzaría la entrada de agua al cerebro.

Además, se evidenció que las concentraciones de glutamato en el plasma, en condiciones normales, pueden llegar a $100\mu\text{mol/L}$ y en el cerebro hasta $12000\mu\text{mol/L}$. Sin embargo, apenas $0,5\text{-}2,0\mu\text{mol/L}$ llegan hasta el fluido extracelular. Aún más, la barrera hematoencefálica es casi impermeable al paso del glutamato, incluso en altas concentraciones, excepto en algunas áreas pequeñas con capilares fenestrados, puesto que el glutamato es un compuesto polar y, por lo tanto, el influjo pasivo está limitado a menos de 1% de aquel que ocurre en los vasos sanguíneos de otros tejidos (Hawkins, 2009).

4. GMS Y EL SÍNDROME DEL RESTAURANTE CHINO

El Síndrome del Restaurante Chino (o Complejo de Síntomas relacionados al GMS) fue descrito por primera vez por Kwok en 1968. El autor reportó un conjunto de señales y síntomas asociados al consumo de GMS, entre ellos dolores en el cuello o en la cabeza, debilidad y palpitaciones. Adicionalmente, otros síntomas han sido relacionados a la ingestión de GMS, como por ejemplo asma, dermatitis atópica, urticaria, dificultades respiratorias y taquicardia, ya sea a través del consumo de comida china o, más precisamente, por la ingesta de alimentos que contenían GMS (Allen *et al.*, 1987; Ratner *et al.*, 1984; Van Bever *et al.*, 1989).

Geha *et al.* (2000) realizaron un estudio sobre este síndrome utilizando un diseño del tipo doble-ciego, placebo-controlado. El estudio evaluó frecuencia cardíaca, presión sanguínea, tasa respiratoria y temperatura, para verificar las respuestas que eran consideradas positivas a reacciones adversas descritas después del consumo de GMS (debilidad generalizada, tensión y contracción muscular, rubor, sudoración, sensación de ardor o quemazón, dolor de cabeza – jaqueca, dolor en el pecho, palpitaciones, adormecimiento – hormigueo). Los resultados eran considerados positivos si el individuo presentaba dos o más

de estos síntomas. El diseño experimental consistió en 4 ensayos secuenciales (A – D); los 2 primeros fueron idénticos a un estudio realizado en Canadá en 1997 (Yang *et al.*, 1997). En los ensayos A - C, el GMS fue administrado sin alimentos. El ensayo A consideró 130 individuos que manifestaban tener reacciones después de consumir GMS. Los participantes recibieron cápsulas de placebo y cápsulas con 5,0 g de GMS en días alternados. Tanto placebo como GMS fueron administrados junto con un líquido de sabor cítrico para evitar que sintieran el sabor de la sustancia de prueba. Las reacciones fueron registradas durante 2 horas. Los individuos considerados positivos pasaron para el ensayo B cuyo objetivo fue analizar si las respuestas de los individuos eran consistentes y si eran dosis dependientes. Para eso fueron utilizadas varias concentraciones de GMS [0 (placebo), 1,25, 2,5, o 5 g] en 200 mL de la misma solución cítrica, en días diferentes. Los resultados mostraron que los síntomas fueron presentándose con mayor frecuencia a medida que la dosis de GMS aumentaba. Los individuos que respondieron a 5mg de GMS y no al placebo tanto en el ensayo A como en el B (12 individuos) pasaron al ensayo C, cuyo objetivo fue confirmar la reproductibilidad de los resultados obtenidos en los experimentos anteriores. Solamente 2 individuos respondieron a 5 g de GMS pero no al placebo, los cuales fueron elegidos para el ensayo D, El protocolo del ensayo D consistió en la evaluación de las características clínicas de las reacciones a GMS *versus* placebo cuando ingeridos con alimentos. Así, los 2 participantes ingirieron placebo (3 veces) o 5 g de GMS (3 veces) en presencia de alimentos (leche y cereales). Ambos individuos respondieron solamente a 1 de las 3 administraciones de GMS. Además, los síntomas descritos fueron diferentes a los relatados en los ensayos anteriores (A-C). Geha *et al.* (2000) concluyeron que cuando a un grupo de individuos autoidentificados como sensibles al GMS se le solicita que muestre reproducibilidad de los diferentes síntomas que ellos mismos describieron, ninguno logra hacerlo.

En sus conclusiones acerca de la seguridad del GMS, la FASEB y la FDA no consideraron la existencia de una subpoblación sensible y ambas entidades concordaron con la evaluación de seguridad del JECFA y del Comité Científico para Alimentos de la Comisión de la Comunidad Europea (SCF) (Walker & Lupien, 2000).

Williams & Woessner (2009) realizaron una revisión de la literatura disponible sobre la probable participación del GMS en las reacciones alérgicas más comunes (asma, urticaria y rinitis), que forman parte del “complejo de síntomas atribuidos al GMS”. Los investigadores concluyeron que, en el caso específico

del asma, el análisis crítico de los métodos y de las propuestas experimentales presenta limitaciones que imposibilitan concluir la existencia de esa relación. Además de eso, estudios con mayor rigor científico (como aquellos que implican pruebas doble ciego, placebo controlado) demostraron que era improbable que el consumo de GMS tuviera un papel participativo en el asma, aun en individuos identificados como sensibles a esta sustancia.

Por otro lado, muchos estudios que examinaron el probable papel de la ingesta alimentaria del GMS como agente causador de urticaria (edema generalmente pruriginoso) y angioedema (hinchazón localizada en la dermis o submucosa) sugirieron la posibilidad de una ocurrencia rara, que probablemente representa menos de 3% de los casos (Bush & Montalbano, 2014). No obstante, la calidad de la evidencia que sustenta esa relación está lejos de lo ideal. Por otra parte, la evidencia de que el GMS es agente causador de rinitis se limita a dos relatos en la literatura científica. En resumen, es esencial mencionar que los datos científicos actuales no sugieren que el GMS participe en el apareamiento de asma, urticaria, angioedema o rinitis (Williams & Woessner, 2009).

5. CONSIDERACIONES FINALES

El GMS es una sal del ácido glutámico y es utilizado mundialmente como aditivo alimentario por la industria alimenticia con la finalidad de realzar el sabor y auxiliar en la reducción del sodio en alimentos. Todas las sales de este aminoácido se disocian en solución acuosa. Por lo tanto, el glutamato presente en las soluciones es el mismo glutamato libre encontrado en los alimentos (como quesos, carnes, tomates, etc.).

En el cuerpo humano, el glutamato proveniente de la dieta, tanto en su forma natural (encontrado en los alimentos) como adicionado en forma de aditivo alimentario es, en su mayor parte, metabolizado en el propio tracto gastrointestinal. El glutamato tiene toxicidad aguda muy baja. Cuando es administrado por vía oral, la DL_{50} (dosis letal para 50% de los animales analizados) en ratas y ratones es de, aproximadamente, 13-19 g/kg p.c.

Estudios de toxicidad subcrónica y crónica, con duración de hasta dos años, en ratas y ratones, inclusive durante la fase reproductiva, no revelaron ningún efecto adverso específico cuando el GMS fue administrado en la dieta en dosis de hasta 4,0%. Investigaciones, de dos años de duración, realizadas con perros a los cuales se les suministró una dosis de 10% de GMS en la dieta, no revelaron ningún efecto de aumento de peso corporal, peso de los órganos, alteraciones

clínicas, de mortalidad o de comportamiento en general. La evaluación acerca de la cuestión de la seguridad realizada por el JECFA llevó a concluir que la ingesta dietética total de sales de ácido glutámico, debido a su uso como aditivo alimentario en niveles necesarios para alcanzar el efecto tecnológico deseado y de su aceptabilidad en alimentos, no presenta riesgo para la salud. Luego, la expresión de un valor numérico para IDA no fue considerada necesaria y, por tanto, para las sales del ácido glutámico (sales de sodio, potasio, calcio y amonio) fue atribuido una “IDA no especificada”. El JECFA también verificó que no habría necesidad de restricciones para mujeres embarazadas y niños. No obstante, mantuvo la posición tomada en las otras evaluaciones realizadas en lo que concierne a la recomendación de que los aditivos alimentarios, en general, no deben ser consumidos por neonatos, antes de doce semanas de vida.

El SCF, en 1991, llegó a la misma conclusión que el JECFA, atribuyendo una IDA no especificada para las sales del ácido glutámico (Walker & Lupien, 2000). Sin embargo, en 1995, una directiva de la Comunidad Europea (EC, 1995) sobre aditivos alimentarios fijó un límite de 10 g/kg para ácido glutámico y sus sales (individualmente o en combinación) presentes en los productos alimenticios, con excepción de alimentos no procesados, alimentos para bebés (para los cuales el uso de glutamato y sales no es permitido), condimentos y especias. Actualmente, la directiva continúa en vigor, como mencionado en la Resolución 1333/2008 (EC, 2008). Además, en 2017, como resultado de la reevaluación del uso seguro del glutamato y sus sales, como aditivos alimentarios, la ANS/EFSA recomendó una IDA de grupo de 30 mg/kg p.c., expresada como ácido glutámico (Mortensen *et al.*, 2017).

La FASEB publicó, en 1995, la evaluación realizada sobre reacciones adversas al GMS. Esta entidad concluyó que, aunque existan evidencias científicas comprobadas de efectos adversos en algunos individuos sensibles a dosis elevadas de glutamato, no hay documentación suficiente para indicar que existe un subgrupo de individuos saludables que presentan reacciones adversas al GMS. El subgrupo que responde a las manifestaciones del complejo de síntomas relacionados con el GMS generalmente responde dentro de una hora de exposición, cuando es expuesto a una dosis oral de 3,0 g de GMS en ausencia de alimento (Anderson & Raiten, 1992).

La FDA adoptó las conclusiones de la FASEB en relación con el complejo de síntomas, resaltando que hay diferencias en ensayos donde el GMS es administrado en cápsulas o en soluciones, en la ausencia o en presencia de alimentos. La FDA también concluyó que no hay ninguna evidencia de que el glutamato libre

presente naturalmente en alimentos o adicionado a la dieta cause, a largo plazo, daños degenerativos a células nerviosas. La FDA también consideró las conclusiones del informe de la FASEB coherentes con las evaluaciones de seguridad realizadas por otras organizaciones competentes (incluyendo el JECFA y SCF), que afirmaron la inocuidad del GMS en los niveles normalmente consumidos por la población en general. Después de la revisión de la FASEB, la FDA consideró el GMS como un ingrediente alimentario como la sal y el azúcar. Tal como estos ingredientes, el GMS tampoco puede ser usado en exceso, pues es autolimitante. Si se usa en exceso, no mejora el sabor de los alimentos y, por el contrario, lo empeora (Beyreuther *et al.*, 2007; Jinap & Hajeb, 2010)

Considerando todas las evaluaciones realizadas por comités científicos, órganos y agencias de regulación, se puede concluir que el uso del GMS como aditivo alimentario es seguro, cuando es utilizado en el nivel adecuado para obtener el efecto tecnológico deseado y conforme las buenas prácticas de producción de alimentos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIROLDI, L. *et al.* “Glutamic acid and sodium levels in the nucleus arcuatus of the hypothalamus of adult and infant rats after oral monosodium glutamate”. *Toxicology Letters*. 3(3): 121-126, 1979.

ALLEN, D. H.; DELOHERY, J. & BAKER, G. “Monosodium L-glutamate-induced asthma”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 80(4): 530-537, 1987.

ANDERSON, S. A. & RAITEN, D. J. (ed.). *Safety of amino acids used as dietary supplements*. Bethesda, FASEB, 1992. Disponible en <https://www.faseb.org/Portals/2/PDFs/LSRO_Legacy_Reports/1992_Safety_Amino_Acids_Used_As_Dietary_Supplmnts.pdf>. Acceso el 15/1/2020.

ARBOGAST, L. A. & VOOGT, J. L. “Sex-related alterations in hypothalamic tyrosine hydroxylase after neonatal monosodium glutamate treatment”. *Neuroendocrinology*. 52(5): 460-467, 1990.

BARLOW, S. *et al.* “Hazard identification by methods of animal-based toxicology”. *Food and Chemical Toxicology*. 40(2-3): 145-191, 2002.

BEYREUTHER, K. *et al.* “Consensus meeting: monosodium glutamate - an update”. *European Journal of Clinical Nutrition*. 61(3): 304-313, 2007.

BLONDE, G. D. & SPECTOR, A. C. “An examination of the role of L-glutamate and inosine 5'-monophosphate in hedonic taste-guided behavior by mice lacking the T1R1 + T1R3 receptor”. *Chemical Senses*. 42(5): 393-404, 2017.

BRASIL. “Resolução - RDC n.1, de 2 de janeiro de 2001. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico que aprova o uso de aditivos com a função de realçadores de sabor, estabelecendo seus limites máximos para os alimentos”. *Diário Oficial da União*. 2001. Disponible en <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Resolucao_RDC_n1_de_02_de_janeiro_de_2001.pdf/f3ce5586-b054-4a0a-8762-10d7db6d1789>. Acceso el 2/2/2020.

BROSNAN, J. T. “Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism”. *The Journal of Nutrition*. 130(4): 988S-990S, 2000.

BROSNAN, M. E. & BROSNAN, J. T. “Hepatic glutamate metabolism: a tale of 2 hepatocytes”. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90(3): 857S-861S, 2009.

BURRIN, D. G. & STOLL, B. “Metabolic fate and function of dietary glutamate in the gut”. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90(3): 850S-856S, 2009.

BUSH, R. K. & MONTALBANO, M. “Asthma and food additives. Chapter 27”. In: METCALFE, D. D. *et al.* (ed.). *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. Fifth Edition, Chichester, John Wiley & Sons Ltd., 2014, pp. 341-345.

CETIN, I. “Amino acid interconversions in the fetal-placental unit: the animal model and human studies *in vivo*”. *Pediatric Research*. 49(2): 148-154, 2001.

CHANDRASHEKAR, J. *et al.* “The receptors and cells for mammalian taste”. *Nature*. 444 (7117): 288-294, 2006.

DAABEES, T. T. *et al.* “Correlation of glutamate plus aspartate dose, plasma amino acid concentration and neuronal necrosis in infant mice”. *Food and Chemical Toxicology*. 23(10): 887-893, 1985.

DAWSON, R. “Acute and long lasting neurochemical effects of monosodium glutamate administration to mice”. *Neuropharmacology*. 22(12A): 1417-1419, 1983.

DE GROOT, A. P.; FERON, V. J. & IMMEL, H. R. “Induction of hyperplasia in the bladder epithelium of rats by a dietary excess of acid or base: implications

for toxicity/carcinogenicity testing”. *Food and Chemical Toxicology*. 26(5): 425-434, 1988.

EC. “European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners”. 1995. Disponible en <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1995L0002:20060815:EN:PDF>>. Acceso el 2/2/2020.

EC. “Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. 2008”. Disponible en <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=EN>>. Acceso el 2/2/2020.

FDA, Food and Drug Administration. “Report on monosodium glutamate for review by Food Protection Committee, NAS/NRC”. In: Apud - JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1988). “L-glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts”. WHO - World Health Organization (ed.). 1969. Disponible en <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je12.htm>>. Acceso el 2/2/2020.

FDA, Food and Drug Administration. “GRAS Substances (SCOGS) Database”. 2018. Disponible en <<https://www.fda.gov/food/ingredientpackaginglabeling/gras/scogs/default.htm>>. Acceso el 2/2/2020.

GEHA, R. S. *et al.* “Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 106(5): 973-980, 2000.

HAWKINS, R. A. “The blood-brain barrier and glutamate”. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90(3): 867S-874S, 2009.

HAYŠ, S. P. *et al.* “Dietary glutamate is almost entirely removed in its first pass through the splanchnic bed in premature infants”. *Pediatric Research*. 62(3): 353-356, 2007.

HERMANUSSEN, M. *et al.* “Obesity, voracity and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite”. *European Journal of Clinical Nutrition*. 60(1): 25-31, 2006.

HEYWOOD, R.; JAMES, R. W. & WORDEN, A. N. “The *ad libitum* feeding of monosodium glutamate to weanling mice”. *Toxicol. Lett.* 1(3): 151-155, 1977.

HOLZMAN, I. R. *et al.* “Uterine uptake of amino acids and placental glutamine--glutamate balance in the pregnant ewe”. *Journal of Developmental Physiology*. 1(2): 137-149, 1979.

IMADA, T. *et al.* “Supplementing chicken broth with monosodium glutamate reduces energy intake from high fat and sweet snacks in middle-aged healthy women”. *Appetite*. 79: 158-165, 2014.

IWANAGA, T.; GOTO, M. & WATANABE, M. “Cellular distribution of glutamate transporters in the gastrointestinal tract of mice: an immunohistochemical and in situ hybridization approach”. *Biomedical Research*. 26(6): 271278, 2005.

JANECZKO, M. J. *et al.* “Extensive gut metabolism limits the intestinal absorption of excessive supplemental dietary glutamate loads in infant pigs”. *The Journal of Nutrition*. 137(11): 2384-2390, 2007.

JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. “Evaluation of food additives: specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some extraction solvents and certain other substances; and a review of the technological efficacy of some antimicrobial agents”. *Fourteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, 1971. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40848/WHO_TRS_462.pdf;jsessionid=8A7F9685E9E-54180C3AFE5B97D88676E?sequence=1>. Acceso el 2/2/2020.

JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. “Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications”. *Seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, 1974. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41072/WHO_TRS_539.pdf?sequence=1>. Acceso el 2/2/2020.

JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. “L-glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts”. In: *WHO - World Health Organization* (ed.). 22nd ed. New York, Cambridge University Press, 1988. pp. 97-161. Disponible en <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je01.htm>>. Acceso el 2/2/2020.

JINAP, S. & HAJEB, P. “Glutamate. Its applications in food and contribution to health”. *Appetite*. 55(1): 1-10, 2010.

- KURIHARA, K. “Umami the fifth basic taste: history of studies on receptor mechanisms and role as a food flavor”. *BioMed Research International*. 2015:189402, 2015.
- KWOK, R. H. “Chinese-restaurant syndrome”. *The New England Journal of Medicine*. 278(14): 796, 1968.
- LUSCOMBE-MARSH, N. D.; SMEETS, A. J. P. G. & WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. “The addition of monosodium glutamate and inosine monophosphate-5 to high-protein meals: effects on satiety, and energy and macronutrient intakes”. *British Journal of Nutrition*. 102(06): 929, 2009.
- MALULY, H. D. B.; ARISSETO-BRAGOTTO, A. P. & REYES F. G. R. “Monosodium glutamate as a tool to reduce sodium in foodstuffs: Technological and safety aspects”. *Food Sci. Nutr*. 5(6): 1039-1048, 2017.
- MONNO, A. *et al.* “Extracellular glutamate levels in the hypothalamus and hippocampus of rats after acute or chronic oral intake of monosodium glutamate”. *Neuroscience Letters*. 193(1): 45-48, 1995.
- MORTENSEN, A. *et al.* “Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives”. *EFSA Journal*. 15(7), 2017.
- NAGATA, M. *et al.* “Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate”. *Experimental Animals*. 55(2): 109-115, 2006.
- OHARA, I. & NAIM, M. “Effects of monosodium glutamate on eating and drinking behavior in rats”. *Physiology & Behavior*. 19(5): 627-634, 1977.
- OLNEY, J. W. “Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. An electron microscopic study”. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 30(1): 75-90, 1971.
- OWEN, G. *et al.* “The feeding of diets containing up to 4% monosodium glutamate to rats for 2 years”. *Toxicology Letters*. 1: 221-226, 1978.
- RAITEN, D. J.; TALBOT, J. M. & FISHER, K. D. (ed.). “Executive summary from the report: analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG)”. *The Journal of Nutrition*. 125(11): 2891S-2906S, 1995. Disponible en <<https://doi.org/10.1093/jn/125.11.2891S>>. Acceso el 26/3/2020.

- RATNER, D.; ESHEL, E. & SHOSHANI, E. "Adverse effects of monosodium glutamate: a diagnostic problem". *Israel Journal of Medical Sciences*. 20(3): 252-253, 1984.
- REEDS, P. J. *et al.* "Intestinal glutamate metabolism". *The Journal of Nutrition*. 130(4): 978S-982S, 2000.
- SHIBATA, M. A. *et al.* "Lack of carcinogenicity of monosodium l-glutamate in Fischer 344 rats". *Food and Chemical Toxicology*. 33(5): 383-391, 1995.
- STEGINK L. D. *et al.* "Comparative metabolism of glutamate in the mouse, monkey and man". In: FILER, L. J. *et al.* (ed.). *Glutamic acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. New York, Raven Press, 1979, pp. 5-102.
- STEGINK, L. D. *et al.* "Monosodium glutamate metabolism in the neonatal monkey". *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 229(1): 246-250, 1975.
- STEGINK, L. D.; FILER, L. J. & BAKER, G. L. "Plasma amino acid concentrations in normal adults fed meals with added monosodium L-glutamate and aspartame". *The Journal of Nutrition*. 113(9): 1851-1860, 1983.
- STEGINK, L. D.; FILER, L. J. & BAKER, G. L. "Plasma glutamate concentrations in adult subjects ingesting monosodium L-glutamate in consommé". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 42(2): 220-225, 1985.
- TUNG, T.C. & TUNG, K. S. "Serum free amino acid levels after oral glutamate intake in infant and adult humans". *Nutr Rep Int*. 22: 431-443, 1980.
- VAN BEVER, H. P.; DOCX, M. & STEVENS, W. J. "Food and food additives in severe atopic dermatitis". *Allergy*. 44(8): 588-594, 1989.
- WALKER, R. & LUPIEN, J. R. "The safety evaluation of monosodium glutamate". *The Journal of Nutrition*. 130(4): 1049S-1052S, 2000.
- WILLIAMS, A. N. & WOESSNER, K. M. "Monosodium glutamate 'allergy': menace or myth?". *Clinical & Experimental Allergy*. 39(5): 640-646, 2009.
- YAMAGUCHI, S. & NINOMIYA, K. "Umami and food palatability". *The Journal of Nutrition*. 130(4S Suppl): 921S-926, 2000.
- YANG, W. H. *et al.* "The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study". *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99(6 Pt 1): 757-762, 1997.

YU, T. *et al.* “Effects of maternal oral administration of monosodium glutamate at a late stage of pregnancy on developing mouse fetal brain”. *Brain Research*. 747(2): 195-206, 1997.

ZANFIRESCU, A. *et al.* “A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate”. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 18(4): 1111-1134, 2019.