

INTOLERANCIAS Y EFECTOS TÓXICOS DEL GLUTAMATO MONOSÓDICO

Joel Faintuch

1. INTRODUCCIÓN

Ampliamente utilizado en todas partes del mundo, desde la primera mitad del siglo XX, el glutamato monosódico (GMS) ha sido asociado a variadas quejas y sospechas. El marco histórico fue, probablemente, la publicación, en el *New England Journal of Medicine*, en 1968, del artículo de Kwok (1968), titulado *Chinese restaurant syndrome*, según el cual síntomas transitorios y no específicos, sin embargo incómodos, como malestar, entorpecimiento y palpitaciones, eran desencadenados por la cocina oriental.

A lo largo del tiempo, ese síndrome se popularizó y abarcó prácticamente toda manifestación aguda, tras el consumo de alimentos que tuvieran cualquier cantidad de GMS, desde hiperemia facial (*flushing*), cefalea, dolor en la nuca y en la espalda hasta manifestaciones sistémicas como sudoración, taquicardia, mareo y síncope.

En décadas más recientes, se ha entablado un acalorado debate sobre el posible papel del GMS como desencadenador de la jaqueca, de las alergias en los niños y adultos, además de otras reacciones indeseables. La polémica más reciente se refiere a la posible toxicidad neurológica de los glutamatos en los

lactantes, y sus posibles consecuencias con relación a la aparición de secuelas a largo plazo, tales como hiposecreción de la hormona del crecimiento y obesidad. Cada uno de estos aspectos será discutido en el presente capítulo.

2. JAQUECA

Cerca del 46% de la población mundial padece de algún tipo de dolor de cabeza, del cual el 11% son víctimas de jaquecas (Stovner *et al.*, 2007). Las mujeres en edad fértil son especialmente susceptibles y las crisis pueden dejar a la víctima discapacitada temporalmente. Aunque se trate de un problema con un cuadro clínico consistente, los factores que funcionan como disparadores son variados y aún no entendidos completamente.

Fenómenos vasomotores ciertamente contribuyen a la sensación de latido o pulsación característica de este malestar, principalmente en el sistema trigémino-vascular. Métodos de imágenes aplicados al tronco cerebral indican trastornos en la modulación sensorial, de modo que algunos investigadores proponen la reclasificación de este malestar como una dismodulación sensorial (Goadsby, 2007).

Las asociaciones clínicas con este trastorno son numerosas y abarcan desde la tensión premenstrual y uso de anticonceptivos hasta la práctica de ejercicios físicos. La jaqueca puede estar asociada también a contingencias físicas como frío y grandes altitudes, a trastornos hemodinámicos como persistencia del foramen oval y a problemas articulares como artrosis temporomandibular. Hay, inclusive, asociaciones con estrés psicológico solamente.

Alimentos y bebidas no podrían faltar en esta miscelánea de factores asociados a la jaqueca, especialmente aquellos que contienen aminas vasomotoras. Individuos clasificados como intolerantes al GMS han relatado la ocurrencia de jaquecas entre sus malestares.

En conjunto, los alimentos desencadenantes de la jaqueca abarcan los quesos, principalmente aquellos extremadamente procesados o madurados, que contienen tiramina; chocolates (agentes causales: feniletilamina, teobromina); conservas y fríos industrializados con nitritos o nitratos; además de los ya consagrados alimentos industrializados o condimentados con GMS. No están exentos los productos lácteos como el yogur, ni tampoco los helados. Colorantes y aditivos en general (ácido benzoico, tartrazina amarilla) están en la lista de los sospechosos. Sin embargo, alimentos no procesados, como frutas cítricas, nueces y condimentos naturales, han sido igualmente acusados de desencadenar jaquecas.

Comidas grasosas y frituras están igualmente entre los alimentos sospechosos. En el ámbito de las bebidas, junto al clásico vino tinto, no se escapan la cerveza, el café, el té y los refrescos del grupo “cola” (Hämäläinen, 2006).

Protocolos bien diseñados no muestran beneficios de la exclusión sistemática del GMS u otros alimentos cuestionables de la dieta de individuos portadores de jaqueca. En los niños, la utilización de un régimen con restricción de aminos vasomotoras no fue más benéfico que la recomendación de la ingesta de más fibras durante las comidas (Hämäläinen, 2006).

Una norma oficial reciente de la *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* y del *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (Chapman *et al.*, 2006) no excluye la posibilidad de situaciones individuales en las que puedan ocurrir reacciones del tipo cefalea. No obstante, se deja claro que auto-diagnósticos o meras impresiones clínicas no son sustitutos de una investigación diagnóstica científica de las quejas. Se avalan pruebas estandarizadas, tanto de supresión como de reintroducción de los nutrientes cuestionados, preferiblemente de forma enmascarada (utilización a ciegas) y con evaluación de los síntomas mediante registros de dolor validado y sintomatología general.

3. SÍNDROME DEL RESTAURANTE CHINO

Con relación al complejo y casi legendario síndrome, hay pocas pruebas de que el GMS sea, de hecho, el responsable. Freeman (2006) lista cerca de dos decenas de estudios, a lo largo de tres décadas, cuyos objetivos fueron reproducir y esclarecer la citada relación. La mayoría de ellos utilizó una metodología inadecuada o casuísticas modestas, mientras que aquellos trabajos de mejor calidad resultaron negativos.

El estudio más notable fue conducido en el año 2000 por investigadores de cuatro de las más renombradas instituciones universitarias norteamericanas: *Harvard Medical School*, *Boston University*, *University of California Los Angeles* (UCLA) y *Northwestern University*. El protocolo fue doble-ciego, controlado por placebo, y comprendía ensayos con dosis crecientes de GMS. Solamente fueron inscritos individuos con antecedentes positivos de intolerancia al glutamato monosódico, y el cuestionario cubría cefalea, rubor (*flushing*), ardor, molestar muscular y debilidad generalizada. En el primer protocolo, fue suministrada una dosis alta de GMS (5 g), seguida de dosis menores, aumentadas gradualmente hasta alcanzar nuevamente 5 g. De 130 individuos escogidos de manera aleatoria, solamente 2 (1,5%) se mostraron consistentes en sus respuestas, mucho menos que lo justificado por la casualidad (Geha *et al.*, 2000).

Es necesario considerar también el hecho de que ciertos alimentos chinos, así como algunos orientales de otras procedencias, pueden ser ricos en sodio o grasa y a menudo están acompañados de cantidades apreciables de bebidas alcohólicas. Estos compuestos podrían justificar varios de los síntomas ya mencionados. En resumen, se concluye que no existen fundamentos confiables a favor del referido síndrome. (Freeman, 2006; Geha *et al.*, 2000).

4. REACCIONES ALÉRGICAS

Son muchos los efectos adversos relatados en niños y adultos de todo el mundo atribuidos a respuestas de carácter inmuno-alérgico asociadas al consumo de GMS. Estos efectos van desde malestares orales y gastrointestinales relativamente leves hasta complicaciones mucho más graves tales como *shock* anafiláctico y paro cardiorrespiratorio. Los alérgenos más comunes son quizás los ácaros y otras partículas microscópicas del polvo doméstico. Sin embargo, como ya fue descrito para las cefaleas, docenas de otros agentes ya han sido involucrados en estas respuestas de carácter inmuno-alérgico, desde la exposición al frío, el ejercicio físico hasta las drogas, productos contaminantes, cosméticos y objetos de uso personal o industrial.

Se sabe que el organismo puede hipersensibilizarse a los antígenos alérgenos a través de la ingestión, inhalación, contacto cutáneo, inyección parenteral e incluso a través de la transfusión de sangre. Los alimentos más destacados en este contexto son la leche de vaca, el huevo, los crustáceos y otros frutos del mar, el chocolate y el maní. Además de los sospechosos habituales que son los conservantes, colorantes y aditivos de los alimentos condimentados o industrializados. Sin embargo, las compilaciones son tan vastas que se afirma, sin mucha exageración, que el agua es el único compuesto que nunca ha estado involucrado en estas sospechas.

En relación al GMS, las atenciones son direccionadas hacia las anomalías cutáneas (urticaria, angioedema) y enfermedades respiratorias (asma, broncoespasmo). La *American Academy of Allergy* y el *American College of Allergy, Asthma and Immunology* señalan que, aunque han sido encontrados en la literatura casos individuales de urticaria, angioedema y asma, estudios sistemáticos controlados con placebo no pudieron demostrar la reactivación de la urticaria crónica o el súbito apareamiento de crisis asmáticas durante el periodo de suplemento con GMS (Chapman *et al.*, 2006).

En un estudio representativo, realizado por Woods *et al.* (1998), se administraron dosis de 1 g y 5 g de GMS a personas que informaron sufrir de ataques de

asma, con crisis asmáticas inducidas por este condimento. Ninguno de los casos evaluados en el ensayo presentó una reducción en el FEV1 (volumen respiratorio forzado de un minuto). Este es un marcador clásico de espasmo, secreción y otras disfunciones bronquiolares, utilizado en la medición de desempeño respiratorio (Woods *et al.*, 1998).

5. TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Es indudable que los animales recién nacidos sometidos a dosis muy altas de GMS sufren daños permanentes en el sistema nervioso central. Principalmente en el núcleo arcuato, pero también en el núcleo ventromedial, en el hipocampo, en el núcleo estriado y en la corteza cerebral. Se ha registrado también un aumento de la reactividad de las células gliales. Efectos similares ocurren en el feto tras el suplemento con GMS a ratas preñadas, sin embargo, en este caso, las dosis deben ser aún más altas.

La susceptibilidad del cerebro de animales de muy corta edad al glutamato, en tratamientos farmacológicos, se conoce desde 1969 (Olney & Sharpe, 1969) y ha dado origen a la teoría de la lesión neuronal excitotóxica. De una forma simplificada, esta teoría trata de la posibilidad de que los mismos mediadores que excitan las neuronas, en condiciones fisiológicas habituales, causen la destrucción de los receptores cuando se suministran en cantidades suprafisiológicas. Sin embargo, este es un principio más amplio, válido para varios otros neurotransmisores y no solo para el glutamato.

El glutamato, como ya se ha mencionado en otros capítulos, es un mediador esencial con múltiples acciones tanto en el sistema nervioso como también fuera de este. En especies susceptibles y en diseños experimentales particulares, un suministro excesivo de glutamato sería perjudicial y justificaría las más variadas consecuencias. Tales efectos pueden incluir obesidad hipotalámica que en algunos modelos, evoluciona a diabetes; degeneración retiniana; mayor respuesta inflamatoria en ciertos órganos, a expensas del factor de necrosis tumoral-alfa y al aumento del estrés oxidativo, con reducción del glutatión en algunos órganos más (Farombi & Onyema, 2006; Racz *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2005). Sin embargo, se sabe que la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (barrera hematoencefálica) es altamente selectiva al paso de aminoácidos, por lo que no hay migración pura y simple desde el plasma hacia el líquido cefalorraquídeo.

El mayor equívoco atribuido al GMS en los últimos años sería la responsabilidad por el brote de la epidemia de obesidad mundial, con base en una suma de datos epidemiológicos y hallazgos experimentales. En roedores tratados

con dosis de 2,5 hasta 5 g de GMS por día (equivalente a 6,3-12,5 g/kg p.c., o en cifras redondas, 450-900 g por día de GMS para un adulto de 70 kg), se detecta voracidad, obesidad y disminución de la hormona del crecimiento, con consecuente reducción del desarrollo óseo. Al mismo tiempo, la población de algunos países muestra altos niveles de obesidad y, al menos en algunos estudios epidemiológicos, la obesidad grave se asocia con una estatura por debajo de la media. Por lo tanto, la deducción lógica sugeriría que la causa de la epidemia internacional sería el consumo crónico de GMS, presente en muchos alimentos industrializados (Hermanussen *et al.*, 2006).

Esta hipótesis, aunque creativa, sufre de algunas fallas cruciales. En los seres humanos de cualquier edad, nunca se ha observado voracidad, obesidad o disminución de la hormona del crecimiento por la ingesta de GMS en forma de alimentos industrializados o por el aporte de glutamato en la dieta enteral o parenteral, en cualquiera de las cantidades o patrones de oferta disponibles.

Se estima que un adulto promedio ingiere al día alrededor de 12 g de glutamato, ya que el ácido glutámico está bien representado en alimentos fundamentales de la dieta, como la leche (20% de proteínas) y la carne (16%). Sus fuentes son, por lo tanto, el glutamato estructural de las proteínas de la alimentación (10 g); el glutamato libre – presente en quesos madurados, hortalizas y otros (1 g); y el sazónador o condimento tipo GMS, industrializado con los alimentos o añadido durante la comida (0,4 g) (Beyreuther *et al.*, 2007).

En consecuencia, la ingesta diaria de GMS tiende a ser modesta en valor absoluto y es aún menos significativa si se diluye en el conjunto total de glutamato consumido, donde equivale a menos del 5%. No se puede comparar esa cantidad con las proporciones de 450 g o 900 g diarios necesarios para reproducir en el ser humano las condiciones experimentales mencionadas anteriormente (Hermanussen *et al.*, 2006).

Aún más, si hay una región en el mundo donde el GMS es utilizado desde hace siglos y de manera casi obligatoria en las comidas, esta es el Extremo Oriente, que se caracteriza exactamente por exhibir uno de los menores índices de obesidad poblacional.

6. TOXICOLOGÍA CLÍNICA

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) posee criterios bien estandarizados para establecer la ingesta segura de cualquier nutriente o aditivo. En esencia de estos criterios, los expertos se basan en los

niveles máximos de la sustancia examinada que no generan efectos adversos observables (*no observed adverse effect level/NOAEL*).

Para el GMS, tales valores fueron estipulados en 16000 mg/kg p.c. por vía oral o 500-1000 mg/kg p.c. en forma inyectable. Estos niveles están muy por encima del consumo dietético humano, incluso considerando los denominados “grandes consumidores” de condimentos y alimentos industrializados que contienen GMS (Beyreuther *et al.*, 2007).

En estudios relativamente antiguos, individuos voluntarios recibieron hasta 147 g de glutamato por día, durante 30 días o más, sin efectos adversos perceptibles (Bazzano *et al.*, 1970). En el plano experimental, se suministraron de 6000 a 7000 mg/kg/día a ratones, durante varias generaciones consecutivas, sin que pudiera ser encontrada ninguna anomalía en las crías de las camadas siguientes (Anantharaman, 1979).

A título de excepción, podemos citar a los individuos con alteraciones en la barrera hematoencefálica, en los que se verifica una permeabilidad cerebral excesiva al glutamato ingerido. Esto ocurre típicamente en la insuficiencia hepática avanzada (coma hepático), en la anestesia general con drogas que afectan el rendimiento de la barrera y en ciertos pacientes neuroquirúrgicos. Como ya fue señalado, también existe riesgo de inducción o de empeoramiento del edema cerebral. Cabe recordar que se trata de pacientes graves, en algunas circunstancias hospitalizados o incluso en unidades de cuidados intensivos. De esta forma, las normas alimentarias del GMS para el consumo general difícilmente se aplicarían (Stover & Kempinski, 1999).

Se ha reportado un aumento del paso de grandes moléculas hacia el cerebro en enfermedades menos dramáticas y de gran distribución en la población, como la diabetes y la hipertensión arterial. Igualmente, puede observarse en el envejecimiento, con o sin enfermedad de Alzheimer (Moody, 2006). Aun así, no se han registrado en la literatura repercusiones perjudiciales en relación al consumo de GMS dentro de los estándares conocidos.

7. CONSIDERACIONES FINALES

Durante las últimas décadas, el GMS ha sido examinado cuidadosamente por las más importantes entidades profesionales, científicas y reguladoras mundiales, incluyendo la Federación de las Sociedades Americanas de Biología Experimental (FASEB), la Administración Federal de Drogas de los Estados Unidos de América (FDA) y el Comité Internacional del *Codex Alimentarius*

(Organización de las Naciones Unidas). En este examen riguroso han participado igualmente el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), el Comité de los *Dietary Reference Intakes* de la Academia Nacional de Salud de los Estados Unidos de América, y numerosas agencias públicas de salud de todas las partes del mundo.

En todas estas oportunidades, fue determinado que el alimento, ya sea en forma de ácido glutámico o de sales de amonio, monosódica, potásica o cálcica no alteraba los niveles de glutamato en la sangre, en la leche materna o en la placenta, excepto en dosis exageradas. Su metabolización era igualmente adecuada en lactantes y adultos, incluso porque el glutamato es un componente integral de la leche materna y del plasma.

Ensayos con diferentes especies no mostraron efectos carcinógenos, ni teratológicos, sobre la fertilidad o sobre la reproducción. Ratones recién nacidos, y en menor grado otras especies, demostraron ser sensibles al daño neurológico. Sin embargo, las dosis plasmáticas necesarias para tales efectos eran tan altas que no pudieron ser alcanzadas en humanos, incluso con suministros orales de 10 g de GMS (Freeman, 2006; Beyreuther *et al.*, 2007; Walker & Lupien, 2000).

El síndrome del restaurante chino y las respuestas alérgicas o idiosincráticas ocasionalmente percibidas durante el uso de GMS no han quedado establecidos en estudios prospectivos y controlados. No obstante, esto no significa que no puedan existir individuos sensibles al glutamato monosódico, pero no de modo que pueda interferir en el excelente perfil de seguridad para la población en general, tanto infantil como adulta.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHARAMAN, K. "In utero and dietary administration of monosodium L-glutamate to mice: Reproductive performance and development in a multigeneration study". In: FILER, L. J. *et al.* (ed.). *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. New York, Raven Press, 1979, pp. 231-253.

BAZZANO, G.; D'ELIA, J. A. & OLSON, R. E. "Monosodium glutamate: feeding of large amounts in man and gerbils". *Science*. 169(3951): 1208-1209, 1970.

BEYREUTHER, K. *et al.* "Consensus meeting: monosodium glutamate - an update". *Eur J Clin Nutr*. 61(3): 304-313, 2007.

CHAPMAN, J. A. *et al.* (editors). "Food allergy: a practice parameter". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 96(3 Suppl2): S1-S68. 2006.

- FAROMBI, E. O. & ONYEMA, O. O. "Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin". *Hum Exp Toxicol.* 25(5): 251-259, 2006.
- FREEMAN, M. "Reconsidering the effects of monosodium glutamate: A literature review". *J Amer Acad Nurse Pract.* 18(10): 482-486, 2006.
- GEHA, R. S. *et al.* "Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate". *J Allergy Clin Immunol.* 106(5): 973-980, 2000.
- GOADSBY, P. J. "Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics". *Trends Mol Med.* 13(1): 39-44, 2007.
- HÄMÄLÄINEN, M. L. "Migraine in children and adolescents: a guide to drug treatment". *CNS Drugs.* 20(10): 813-820, 2006.
- HERMANUSSEN, M. *et al.* "Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite". *Eur J Clin Nutr.* 60(1): 25-31, 2006.
- KWOK, R. H. M. "Chinese-restaurant syndrome". *New Eng J Med.* 278: 796, 1968.
- MOODY, D. M. "The blood-brain barrier and blood-cerebral spinal fluid barrier". *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 10(2): 128-131, 2006.
- OLNEY, J. W. & SHARPE, L. G. "Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate". *Science.* 166(3903): 386-388, 1969.
- RACZ, B. *et al.* "The neuroprotective effects of PACAP in monosodium glutamate-induced retinal lesion involve inhibition of proapoptotic signaling pathways". *Regul Pept.* 137(1-2): 20-26, 2006.
- STOVER, J. F. & KEMPSKI, O. S. "Glutamate-containing parenteral nutrition doubles plasma glutamate: a risk factor in neurosurgical patients with blood brain-barrier damage?". *Crit Care Med.* 27(10): 2252-2256, 1999.
- STOVNER, L. J. *et al.* "The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide". *Cephalalgia.* 27(3): 193-210, 2007.
- WALKER, R. & LUPIEN, J. R. "The safety evaluation of monosodium glutamate". *J Nutr.* 130(4S Suppl):1049S-52S, 2000.

WOODS, R. K. *et al.* “The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant”. *J Allergy Clin Immunol.* 101(6 Pt 1): 762-771, 1998.

XU, L. *et al.* “Effect of glutamate on inflammatory responses of intestine and brain after focal cerebral ischemia”. *World J Gastroenterol.* 11(5): 733-736, 2005.