



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

TFG

TRABAJO FIN DE GRADO

**GRADO EN
VETERINARIA**

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

Alumno: Martín Alfonso Pellicer

Tutora: María Jesús Domínguez Gómez

Curso académico: 2020-2021



Facultad de Veterinaria
y Ciencias Experimentales
Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

AGRADECIMIENTOS

Quisiera acordarme de varias personas que directa o indirectamente me han ayudado a completar el siguiente trabajo de final de grado.

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora M^a Jesús Domínguez Gómez su esfuerzo y dedicación gracias a la cual la realización de este trabajo ha sido posible. También quiero agradecerle que me haya hecho descubrir una rama maravillosa de la Veterinaria a la que quiero dedicarme en mi vida profesional.

A continuación, quiero acordarme de mi familia cuyo apoyo ha sido incansable tanto económica como emocionalmente. En especial quiero mencionar a mi abuela que ha sido un apoyo todos estos años y que me gustaría que pudiera llegar a verme consiguiendo el objetivo.

También, y no podía ser de otro modo, recordar a todas esas personas tan maravillosas que he conocido en esta facultad, en especial a mi grupo más cercano. Gracias a todos ellos y su apoyo incondicional he podido ir avanzando para tener la posibilidad de estar hoy defendiendo mi TFG.

Por último, gracias a mi pareja por su apoyo. Es genial llegar al final juntos y salir al mundo laboral también de la mano.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a
2021

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Nº de página

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1.INTRODUCCIÓN	3
1.1 Aditivos alimentarios	3
1.1.1 Generalidades	3
1.1.2 Legislación	4
1.1.3 Clasificación	5
1.2 Colorantes alimentarios	7
1.2.1 Generalidades	7
1.2.2 Legislación europea sobre colorantes	8
1.2.3 Colorantes naturales y sintéticos	10
2.OBJETIVOS	12
3.MATERIALES Y MÉTODOS	12
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1 Resultados del análisis bibliométrico	14
4.2 Efectos adversos derivados del consumo de colorantes sintéticos	15
4.2.1 Hiperactividad y otros problemas comportamentales causados por los colorantes	15
4.2.2 Defectos en el ADN causados por los colorantes	17
4.2.3 Otros efectos adversos.....	18
5.CONCLUSIONES	23
6.BIBLIOGRAFÍA	24
7.ANEXOS	

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a
2021

ÍNDICE DE FIGURAS

Nº de página

Figura 1: Gráfico de artículos según su año de publicación 12

Figura 2: Gráfico del número de artículos por año de publicación 14

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

ÍNDICE DE TABLAS

Nº de página

Tabla 1: Clasificación de los colorantes según su naturaleza.	9
Tabla 2: Colorantes alimentarios y su absorción tras la administración oral	11
Tabla 3: Colorantes alimentarios y sus reacciones adversas según el estudio bibliométrico	22

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

RESUMEN

La Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria, en 2008 y 2009, realizó una evaluación de todos los colorantes sintéticos para identificar los posibles efectos adversos. Desde entonces se ha investigado mucho en este campo, llegando a conclusiones muy distintas a las que llegó esta autoridad en materia de seguridad alimentaria. Se han reunido las distintas publicaciones posteriores a 2008 con el objetivo de ofrecer una visión actualizada de estos efectos adversos.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la que se extrajeron 30 artículos que tratan de los efectos adversos de los colorantes sintéticos alimentarios, observándose correlación entre el consumo de colorantes sintéticos y la hiperactividad, los defectos en el ADN, las reacciones alérgicas dermatológicas, la interacción con proteínas, los problemas hepatorreñales y las deficiencias en la memoria y el aprendizaje.

Los colorantes alimentarios sintéticos como tartrazina, amarillo de quinoleína, amarillo oca o carmoisina entre otros producen reacciones adversas importantes como hiperactividad, defectos en el ADN y reacciones alérgicas dermatológicas, además de otras menos comunes.

Palabras clave: Hiperactividad, defectos en ADN, reacciones dermatológicas, interacción con proteínas.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

ABSTRACT

The European Food Safety Authority, in 2008 and 2009, carried out an evaluation of all synthetic colors to identify possible adverse effects. Since then, much research has been done in this field, reaching very different conclusions than those reached by this authority on food safety. The various publications after 2008 have been brought together with the aim of offering an up-to-date view of these adverse effects.

An exhaustive search was carried out, from which 30 articles dealing with the adverse effects of synthetic food dyes were extracted, observing a correlation between the consumption of synthetic dyes and hyperactivity, DNA defects, dermatological allergic reactions, interaction with proteins, hepatorenal problems, and memory and learning deficiencies.

Synthetic food dyes such as tartrazine, quinoline yellow, sunset yellow or carmoisine among others produce important adverse reactions such as hyperactivity, DNA defects and dermatological allergic reactions, in addition to other less common ones.

Keywords: Hyperactivity, DNA defects, dermatological reactions, protein interaction.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ADITIVOS ALIMENTARIOS

1.1.1 Generalidades

Los aditivos alimentarios, según la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, son sustancias añadidas intencionadamente a los alimentos con un fin tecnológico, consiguiendo alimentos más seguros y con más calidad (AESAN, 2018). Además, estos no se consumen en sí mismos como alimentos (Mephan, 2011). Este término no incluye aditivos incorporados a los alimentos para modificar los valores nutricionales (*Codex alimentarius*, 1995).

El uso de estas sustancias se remonta a miles de años atrás donde los griegos y romanos comienzan a experimentar con la conservación de las frutas. Poco a poco se desarrollan nuevas técnicas en diferentes grupos de alimentos (AESAN, 2018). En el siglo XIX se comienza a utilizar los aditivos para adulterar los alimentos, actuaciones que provocan el aumento de la preocupación por la calidad de los productos. Ya en el siglo XX, gracias al desarrollo de nuevos métodos para el correcto análisis de los alimentos y al aumento de la regulación del uso de estas sustancias, disminuye este problema. Por todo ello, a partir de 1950, los alimentos procesados a los que se añaden aditivos comienzan a ser mucho más comunes por lo que se desarrolla una legislación mucho más estricta (Fennema, 1987) que sigue viéndose modificada debido a los múltiples estudios que se realizan sobre ellos (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015).

Cabe mencionar también que los aditivos alimentarios deben ser reevaluados cada cierto tiempo. Esto es muy importante ya que, conforme pasan los años, se avanza en las investigaciones y la misma sustancia que fue autorizada en su momento puede no ser correcta en la actualidad (AESAN, 2018). Además, es de vital importancia que estas sustancias se sigan estudiando ya que, en las regiones industrializadas, cada persona puede consumir una media de 7-8 kg de aditivos anuales (Mepham, 2011).

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

A día de hoy, se utilizan más de 2500 aditivos en todo el mundo para conservar ciertas propiedades o poder alargar la vida útil del producto (Branen *et al.*, 2001). En la actualidad, estas sustancias no tienen únicamente función de conservación, sino que aparecen nuevas funciones tecnológicas como mejorar o potenciar los aromas, perfeccionar el aspecto de los productos y potenciar su sabor, entre otros (AESAN, 2018). Únicamente el 5% aproximadamente se introducen en los alimentos por motivos de seguridad, ya que inhiben el crecimiento de determinados microorganismos que producen enfermedades en las personas (Mephram, 2011).

1.1.2 Legislación

La normativa que existe respecto a los aditivos alimentarios engloba diferentes reglamentos como el Reglamento (CE) No 1331/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, por el que se establece un procedimiento de autorización común para los aditivos, las enzimas y los aromas alimentarios. En él se crea un modelo para evaluar y autorizar estas sustancias. En este procedimiento cualquier aditivo tiene que ser autorizado por la *European Food Safety Authority* (EFSA) que se encarga de la evaluación de la seguridad y por la Comisión Europea que realiza una gestión del riesgo (AESAN, 2018).

Otro reglamento es el Reglamento (CE) No 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios. Este ofrece una normativa de uso de estas sustancias para asegurar una correcta protección al consumidor. Además, en este reglamento se observan las listas comunitarias de aditivos alimentarios (Anexos II y III). En el Anexo II se encuentran aditivos que se añaden a alimentos mientras que el Anexo III están presentes los que se añaden a otros aditivos alimentarios, enzimas alimentarias y aromas alimentarios. Para incluir uno nuevo a la lista debe de cumplir unos requisitos esenciales: no afectar a la salud del consumidor, utilizarse por la presencia de una necesidad tecnológica y no provocar confusión en las personas. Además, en este reglamento se encuentra el concepto de Ingesta Diaria Admisibile (IDA), que determina la cantidad máxima permitida de un determinado aditivo que puede consumir por una persona al día (miligramo/ kilogramo de peso corporal). Por último, se introducen las normas de etiquetado de los aditivos que no se dirigen al consumidor final y para los que se vende únicamente el aditivo, como el caso de los edulcorantes de mesa.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

Es importante mencionar también el Reglamento (UE) 1169/2011 sobre información alimentaria facilitada al consumidor ya que reúne las directrices que debe seguir el etiquetado de un producto que contenga aditivos en los que se citará en primer lugar el grupo de aditivos al que pertenecen y, en segundo lugar, el nombre del aditivo o el código E.

1.1.3 Clasificación

Según el Reglamento (CE) 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios, se pueden clasificar en 26 clases funcionales:

- 1- Edulcorantes: aditivos con la finalidad de endulzar los alimentos.
- 2- Colorantes: utilizados para dar un nuevo color a un alimento o para conseguir el color que tiene el alimento inicialmente.
- 3- Conservantes: sustancias que inhiben el crecimiento de microorganismos consiguiendo una vida útil mayor.
- 4- Antioxidantes: utilizados para proteger a los alimentos de los problemas causados por la oxidación consiguiendo una vida útil mayor.
- 5- Soportes: sustancias que facilitan la introducción de otros aditivos a los alimentos.
- 6- Acidulantes: aditivos con la finalidad de aumentar la acidez de un producto.
- 7- Correctores de la acidez: modifican la acidez o alcalinidad de un alimento.
- 8- Antiaglomerantes: su función es la disminuir la capacidad de unión de unas partículas con otras en un producto.
- 9- Antiespumantes: aditivos utilizados para reducir la formación de espuma.
- 10- Agentes de carga: aditivos que generan un volumen mayor del producto.
- 11- Emulgentes: sustancias capaces de mantener una “mezcla homogénea de dos o más fases no miscibles, como el aceite y el agua, en un producto alimenticio”.
- 12- Sales de fundido: aditivos que “reordenan las proteínas contenidas en el queso de manera dispersa” para distribuir de manera homogénea la grasa y otros componentes.
- 13- Endurecedores: mantienen los productos firmes y crujientes o refuerzan los geles
- 14- Potenciadores del sabor: sustancias que aumentan el sabor, aroma o ambos

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

- 15- Espumantes: aditivos que “hacen posible formar una dispersión homogénea de una fase gaseosa en un producto alimenticio líquido o sólido”.
- 16- Gelificantes: sustancias empleadas para texturizar los productos mediante la formación de un gel.
- 17- Agentes de recubrimiento: utilizados en la superficies de los productos para producir una capa protectora o añadir brillo.
- 18- Humectantes: sustancias que impiden que los productos se sequen o que favorecen la disolución de un polvo en un medio acuoso.
- 19- Almidones modificados.
- 20- Gases de envasados.
- 21- Gases propelentes.
- 22- Gasificantes: agentes que producen una liberación de gas haciendo aumentar de volumen un producto.
- 23- Secuestrantes.
- 24- Estabilizantes: “posibilitan el mantenimiento del estado físico-químico de un producto alimenticio”.
- 25- Espesantes: incrementan la viscosidad.
- 26- Agentes de tratamiento de las harinas.

Otra forma de clasificar los aditivos es según su naturaleza: (Carocho *et al.*, 2014)

- 1- Aditivos naturales: se encuentran en animales o plantas.
- 2- Aditivos naturales producidos de manera sintética: producidos simulando los procesos naturales.
- 3- Aditivos naturales modificados: extraídos de la naturaleza y modificados químicamente.
- 4- Aditivos artificiales o sintéticos: compuestos sintéticos.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

1.2 COLORANTES ALIMENTARIOS

1.2.1 Generalidades colorantes

El color es una importante característica del producto final que incrementa su éxito en el mercado. Los colorantes alimentarios se comienzan a utilizar hacia el 1500 a.C. ya que existe documentación del antiguo Egipto en la que se habla del colorante de los dulces y alrededor del 400 a.C. el Imperio Romano escribe sobre el colorante del vino (Burrows, 2009).

Los colorantes se pueden utilizar con varios fines: normalización del color de los ingredientes crudos, proporcionar color a alimentos que de otro modo no lo tendrían, recuperar la pérdida de color tras el procesamiento de los productos (Sigurdson *et al.*, 2017) y aumentar el atractivo visual de los alimentos (Reglamento CE 1333/2008).

Tradicionalmente los colorantes se extraen de la naturaleza, como el azafrán. Pero en 1856, el químico británico William Henry Perkin (Watson, 2001) crea el primer colorante sintético “mauveína” tras el cual se obtienen muchos más. Estas sustancias sintéticas van cogiendo fuerza ya que tienen tres características muy importantes: producción muy barata, tinte muy fuerte y una buena estabilidad química (Downham y Collins, 2000; Oreopoulou *et al.*, 2009).

Sin embargo, en la actualidad los consumidores reclaman productos más naturales, por lo que se está realizando de nuevo una transición hacia los colorantes extraídos de la naturaleza. Esta variación puede deberse a una exigencia del mercado y a los posibles problemas derivados del consumo de colorantes sintéticos (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015).

Además, el uso de estos compuestos está muy controlado ya que muchos de ellos han suscitado dudas acerca de los riesgos que podrían tener en la salud de los consumidores. Sin embargo, cada lugar del mundo se acoge a una regulación distinta (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015). Por ejemplo, en Europa existe una legislación propia y , junto a algunos países de América Latina, se tiene como referencia el *Codex Alimentarius* o el JECFA (The Joint FAO/WHO Expert

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

Committee on Food Additives). Otros países, como por ejemplo Estados Unidos, tienen su propia regulación (Wrolstad y Culver, 2012).

1.2.2 Legislación europea colorantes

En la Unión Económica Europea, en 1962, se crea el primer reglamento que comenzaba a hablar de los colorantes (Directiva 62/2645 / CEE del Consejo). Más tarde se sustituye por la Directiva 94/36 / CE del Parlamento Europeo y el Consejo sobre colorantes para uso en alimentos. Ya en el año 2008 aparece el Reglamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, por el que se regula el uso de los aditivos alimentarios. En este texto se puede encontrar la definición de “colorante” como una sustancia que proporciona color a un producto o permite que recupere su color original. El Anexo II del Reglamento indica que, hoy en día, existen 25 colorantes naturales y 15 sintéticos (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015) (*Tabla 1*). Además, los colorantes introducidos en el Anexo V deben incluir en la información del etiquetado la mención “puede tener efectos negativos sobre la actividad y la atención de los niños” (*Anexo I*). Por último, también están presentes en el cuadro 2 de la parte A del Anexo II los alimentos a los cuales no se les puede añadir ningún colorante (*Anexo II*) (Reglamento CE 1333/2008).

Esta legislación no incluye alimentos como el azafrán, que se pueden usar con una finalidad tecnológica para dar color. Los compuestos extraídos de frutas y verduras como la clorofila o los carotenoides que no están presentes en este reglamento se incuyen (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015).

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

Tabla 1: Clasificación de los colorantes según su naturaleza. Elaboración propia.

NATURALES		SINTÉTICOS
Curcumina	Riboflavina	Tartrazina
Clorofilas y clorofilinas	Cochinilla, ácido carmínico, carmines	Amarillo de quinoleína
Complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas	Caramelo natural	Amarillo ocaso FCF/ anaranjado S
Carbón vegetal	Caramelo sulfito cáustico	Azorrubina/carmoisina
Annatto, bixina, norbixina	Caramelo amónico	Amaranto
Extracto de pimentón, capsantina, capsorrubina	Caramelo sulfito amónico	Ponceau 4R rojo cochinilla A
Licopeno	Carotenos	Eritrosina
Luteína	Beta-apo-8'-carotenal (C30)	Rojo Allura AC
Betanina	Cantaxantina	Azul patente V
Antocianinas	Oro	Indigotina, carmín índigo
Carbonato cálcico		Azul brillante FCF
Dióxido de titanio		Verde S
Óxidos e hidróxidos de hierro		Negro brillante PN
Aluminio		Marrón HT
Plata		Litolrubina BK

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

1.2.3 Colorantes naturales y sintéticos

Existe una creencia común de que los colorantes naturales son mejores para la salud y, por ello, las personas demandan su utilización en lugar de los sintéticos (Downham y Collins, 2000). Algunos de estos de origen artificial pueden provocar intolerancia en ciertos consumidores (EFSA, 2009a) y otros producen hiperactividad en los niños (Bateman *et al.*, 2004; McCann *et al.*, 2007). Por otra parte, el reemplazo de los compuestos naturales por los sintéticos no es sencillo. (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015).

Debido a estos potenciales efectos adversos, los colorantes aprobados deben ser reevaluados para investigar sobre su toxicología y, en el caso de que fuera necesario, modificar sus pautas de uso (Amchova *et al.*, 2015).

Un grupo de colorantes muy controvertido y utilizado en alimentos, medicamentos y cosméticos son los azoicos (Mendoça, 2011). Entre sus potenciales efectos destaca la carcinogenicidad que se debe principalmente a la reducción del azufre en metabolitos cancerígenos (Feng *et al.*, 2012). La posibilidad de aparición de estos efectos es directamente proporcional a la cantidad de colorante ingerido (Golka *et al.*, 2004) y, además, son poco frecuentes dada la baja absorción (Amchova *et al.*, 2015) (*Tabla 2*).

Por todo lo anterior, la presente revisión bibliográfica recoge las últimas investigaciones en materia de efectos adversos de los colorantes sintéticos a fin de dar una visión de su estado actual.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

Tabla 2: Colorantes alimentarios y su absorción tras la administración oral (Amchova *et al.*, 2015).

Colorante	Absorción
Tartrazina	< 5%
Amarillo de Quinoleína	3-4%
Amarillo Ocaso	Limitada
Azorrubina	<10%
Ponceau 4R	Limitada
Eritrosina	<1%
Rojo Allura	Limitada
Azul patente V	Limitada
Carmín Índigo	Limitada
Azul Brillante FCF	Insignificante
Verde S	Limitada
Marrón HT	Limitada o ausente
Negro Brillante	Limitada

2. OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es identificar los principales efectos adversos sobre la salud que los colorantes sintéticos pueden producir.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la redacción de la presente revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes buscadores, como PubMed, Google Academy y Researchgate; en los cuales se seleccionaron 90 documentos, de los cuales 85 fueron artículos, 2 libros y 3 reglamentos. De estos 90 documentos finalmente se utilizaron 51. Se incluyeron publicaciones desde el año 1987 al año 2020. Además, para todos los artículos referentes a efectos adversos se ha acotado la búsqueda para localizar únicamente archivos publicados entre 2008 y 2021. Es importante mencionar que la mayoría de los artículos son de la última década mientras que únicamente dos son anteriores al año 2000 (*Figura 1*).

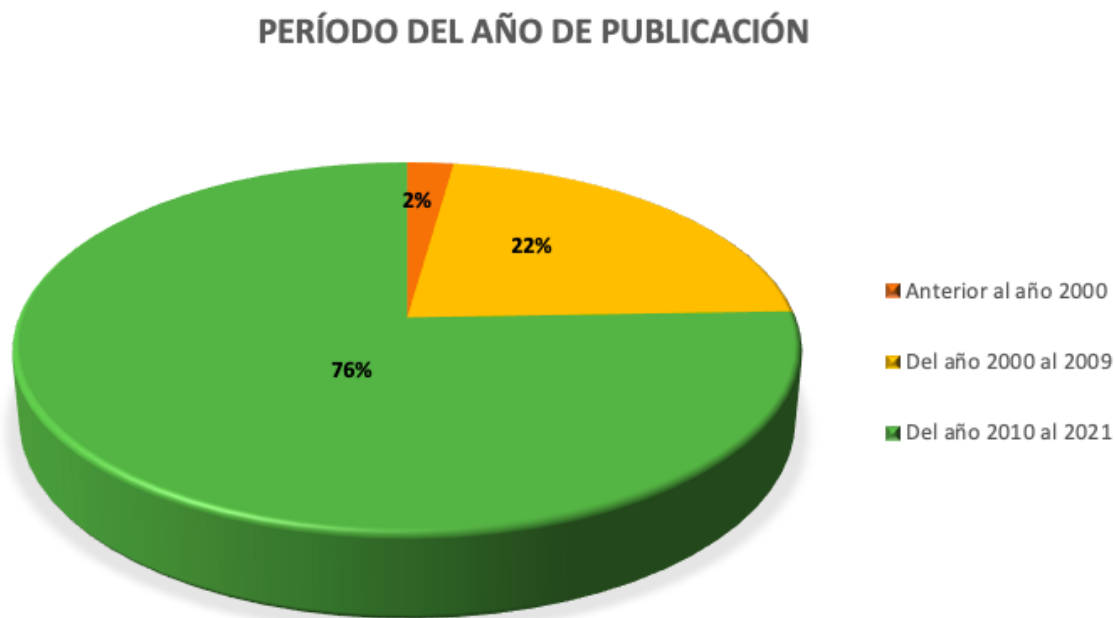


Figura 1: Gráfico de artículos según su año de publicación. Elaboración propia.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

En las bases de datos consultadas se realizó la búsqueda introduciendo estas palabras clave tanto en lengua inglesa como en castellano: *aditivos alimentarios, colorantes alimentarios, efectos adversos colorantes, hiperactividad, tartrazina, amarillo de quinoleína, amarillo ocaso, azorrubina, ponceau 4R, eritrosina, rojo allura, azul patente, carmín índigo, azul brillante, verde S, marrón HT, negro brillante.*

Para la búsqueda bibliográfica se aplicaron unos criterios de inclusión y exclusión para localizar únicamente publicaciones de elevado interés para la presente revisión:

-Criterios de inclusión:

- Publicaciones en inglés, portugués o español
- Publicaciones en bases de datos científicas
- Publicaciones de organismos competentes en materia de seguridad alimentaria
- Publicaciones sobre efectos adversos del año 2008 y posteriores
- Publicaciones que tratan de uno o varios de los aspectos del tema a estudiar

-Criterios de exclusión:

- Publicaciones en idiomas distintos al inglés, portugués y español
- Publicaciones sin bases científicas o páginas web no fiables
- Publicaciones de efectos adversos anteriores al año 2008
- Publicaciones que se alejan del tema a tratar

Por último, se consiguieron otras fuentes gracias a las citas en los artículos seleccionados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados del análisis bibliométrico

De las 51 publicaciones seleccionadas para la realización de la revisión se emplean 30 para llevar a cabo la discusión ya que son las que hablan de efectos adversos y, además, son posteriores al año 2008.

La totalidad de los documentos incluidos en la parte de resultados están comprendidos entre 2008 y 2020 y, en su mayoría, proceden de la base de datos PubMed. En cuanto al número de publicaciones por año, se observa en la *Figura 2* un repunte de estudios en 2015 y 2020, años en los que se publican 5 artículos.



Figura 2: Gráfico del número de artículos por año de publicación. Elaboración propia.

Además, el 85% son artículos publicados en revistas científicas mientras que el 15% restante se trata de legislación o publicaciones de organismos competentes en materia de seguridad alimentaria. La revista científica más habitual es *Food and Chemical Toxicology*, aunque se encuentran otras como *Food science and nutrition* o *Luminescence*.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

4.2 Efectos adversos derivados del consumo de colorantes sintéticos

Los principales efectos adversos de los colorantes sintéticos alimentarios son la hiperactividad en niños y defectos en el ADN. Además, se encontraron artículos con otros efectos adversos minoritarios que se han introducido en el punto “otros efectos adversos”.

4.2.1 Hiperactividad y otros problemas comportamentales causados por los colorantes

Durante los años 70 se comienza a sospechar que algunos colorantes alimentarios pueden provocar cambios en el comportamiento de los niños como hiperactividad y deficiencias en el aprendizaje. A partir de este momento muchos estudios investigan sobre esta temática, unos ratificando estos resultados, otros llegando a la conclusión contraria (Kanarek, 2011).

En 2007, se llevan a cabo estudios con dos mezclas de aditivos. En cuanto a la mezcla A la componen: amarillo ocaso, carmoisina, tartrazina, ponceau 4R y benzoato de sodio; mientras que la mezcla B esta compuesta por amarillo ocaso, carmoisina, amarillo de quinoleína y benzoato de sodio. Se observa que la hiperactividad en niños de 3 y 8 años de edad se reduce durante la fase de abstinencia y se ve incrementada en el momento de la administración (Oplatowska-Stachowiak y Elliott, 2015).

En 2008, las conclusiones de estas investigaciones son muy debatidas por parte de la EFSA que publica una evaluación de este último estudio. En esta publicación se destaca que no existe una clara evidencia de que estas mezclas tuvieran un efecto importante en la hiperactividad de los niños. Además, se indica que no es posible identificar cuál es el compuesto causante de este cambio de comportamiento ya que se han utilizado mezclas. Por todo esto, la EFSA decide no alterar la IDA de ninguno de los aditivos que componen la mezcla (EFSA, 2008). Sin embargo, este organismo reevalúa en 2009 todos estos tintes sintéticos autorizados produciéndose una reducción de las IDA en el amarillo de quinoleína, el amarillo ocaso FCF y el ponceau 4R (EFSA 2009b, 2009c, 2009d).

Debido a estas publicaciones la legislación de la Unión Europea introduce la obligatoriedad de destacar en el etiquetado de los productos que contengan los colorantes utilizados en estas

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

mezclas la observación “puede tener un efecto adverso sobre la actividad y la atención en los niños” (Reglamento CE 1333/2008).

Hoy en día no existe una respuesta válida acerca del efecto adverso en el comportamiento de los niños de determinados aditivos pero en la última década ha aumentado el interés sobre esta temática (Kanarek, 2011).

En 2014, Bateman *et al.* llevaron a cabo un estudio con casi dos mil niños de tres años de edad divididos en cuatro grupos según presentasen alergia o hiperactividad diagnosticada en ambas patologías o en ninguna de ellas. Durante el estudio, a todos los grupos, aleatoriamente y de forma alternativa se les introduce en la dieta una bebida que contiene benzoato de sodio y colorantes alimentarios (amarillo ocajo, tartrazina, carmoisina y ponceau 4R) o una bebida a modo de placebo. Posteriormente, se realiza una evaluación ciega por parte de un evaluador y de los padres de los niños. Los resultados de este estudio muestran como la hiperactividad se reduce en el periodo de abstinencia mientras que aumenta en el período de consumo de los aditivos. Además, gracias a la división en los cuatro grupos se puede confirmar que estos comportamientos no dependen de si el niño es alérgico o hiperactivo. Nigg *et al.* (2012) obtuvieron resultados similares. Su estudio se basa en la recopilación de investigaciones para poder realizar un buen análisis acerca del tema. Esta publicación concluye indicando que en el 47,4% de los artículos en los que se ha realizado una dieta libre de estos aditivos se reduce la hiperactividad. Ambos estudios coinciden con Oplatowska-Stachowiak y Elliott (2015).

Además, Suglia *et al.* (2013) llegan a las mismas conclusiones que los autores anteriores. Realizan un estudio prospectivo en el que se relacionan estos problemas comportamentales con el consumo de refrescos que contienen colorantes. Se utilizan casi tres mil niños en el estudio de cinco años de edad y se dividen en grupos según el número de estas bebidas que consumen. Se observa que a medida que se aumenta el consumo de refrescos se incrementa también la frecuencia de aparición de comportamientos agresivos y disminuye la capacidad de atención.

Por otra parte, Gao *et al.* (2011) realizaron una interesante investigación en base a la hipótesis de que el consumo de tartrazina es perjudicial para el correcto desarrollo de la memoria y las funciones de aprendizaje. Se estudió el comportamiento de las ratas y ratones tras la

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

administración de este colorante a diferentes dosis durante un mes. Posteriormente evaluaron a los animales mediante tres pruebas distintas. Se demuestra que a media y alta concentración de tartrazina se produce neurotoxicidad y problemas en el aprendizaje y la memoria.

Por último, recientemente, Bakthavachalu *et al.* (2020) introducen la idea de que los colorantes sintéticos podrían ser también la causa de otros problemas en el comportamiento como el autismo. Esta hipótesis se basa en que la deficiencia de zinc puede producir patologías neurodegenerativas y deficiencias en el desarrollo del sistema nervioso. Además indica que existen estudios en los que se demuestra que muchos recién nacidos con autismo presentan falta de zinc. También se confirma que la inclusión de algunos colorantes sintéticos en la dieta provoca la eliminación de este mineral. Asimismo, el zinc es clave para la eliminación del mercurio, sustancia que provoca una alteración en las funciones neuronales.

4.2.2 Defectos en el ADN causados por los colorantes

Pese al uso ventajoso de los colorantes alimentarios, se ha concluido que muchos de estos compuestos tienen potencial genotóxico y citotóxico (Khan *et al.*, 2020).

Muchos estudios utilizan las plantas para evaluar las alteraciones genéticas que provocan los colorantes. En uno de ellos se emplea células meristemáticas de *Brassica campestris L.* con el fin de evaluar el efecto que tiene el colorante amarillo oca, a diferentes concentraciones y tiempos de exposición, en la mitosis de estas células. Este análisis concluye que tras la administración del tinte en cuestión se produce una disminución del índice mitótico además de varias anomalías en los cromosomas como su adherencia a otros cromosomas o la formación de micronúcleos. Además se observa que estos efectos aumentan conforme lo hace la concentración o el tiempo de exposición (Dwivedi y Kumar, 2015).

En un estudio similar con *Allium cepa L.* analizan el efecto genotóxico del amarillo de metanilo y la carmoisina a diferentes concentraciones y tiempos de exposición observando también una disminución del índice mitótico y otras aberraciones cromosómicas que aumentan conforme lo hace la concentración o el tiempo de exposición. Además, se indica que la genotoxicidad de la carmoisina es mucho más elevada que la del amarillo de metanilo (Khan *et al.*, 2020a).

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

El grupo de tintes más controvertido son los azoicos. Existen aproximadamente unos 3000 compuestos dentro de esta clase y son utilizados tanto en alimentos como en otras industrias como la textil o la farmacéutica (Khan *et al.*, 2020a). Soares *et al.* (2015) evaluaron estos colorantes en linfocitos humanos para valorar el posible efecto tóxico empleando diferentes concentraciones de tartrazina sobre éstos *in vitro*, observando que este colorante no tiene efecto citotóxico pero sí genotóxico en todas las concentraciones, aunque la mayor parte de estas alteraciones se reparan antes de las 24 horas.

También sobre linfocitos humanos Kus y Eroglu (2015) han evaluado otros colorantes no azoicos como el amarillo ocaso y el azul brillante llegando a la conclusión de que su uso produce una disminución del índice mitótico y se aumenta la aparición de micronúcleos.

Otro tinte no azoico sería el amarillo de quinoleína con el que Chequer *et al.* (2014) evaluaron su potencial efecto genotóxico en la línea celular HepG2. Gracias a este ensayo se ha concluido que este tinte es genotóxico incluso a dosis bajas.

Por último, Mpountoukas *et al.* (2010) realizan un estudio donde se incluyen colorantes azoicos (tartrazina) y no azoicos (amaranto y eritrosina) a diferentes concentraciones sobre células sanguíneas humanas y se evalúa su efecto. El amaranto resulta ser genotóxico y citotóxico a altas concentraciones; la eritrosina resulta citotóxica en todas las concentraciones y la tartrazina muestra toxicidad a concentraciones medias y altas.

4.2.3 Otros efectos adversos

Los potenciales efectos adversos de los colorantes sintéticos pueden ser muy variados. Como ya se ha mostrado, los principales efectos adversos son la hiperactividad en niños de temprana edad y los defectos causados en el ADN. Sin embargo, existen muchos otros, menos prevalentes, que también afectan a parte de la población expuesta a estos tintes. Por ello se llevan a cabo investigaciones para poder llegar a una conclusión acerca de qué sustancia produce cada efecto adverso.

Reacciones alérgicas

Los problemas de reacciones alérgicas causadas por estos colorantes también es un tema bastante investigado. Panachiyil *et al.* (2019) introduce el término “erupción medicamentosa fija recurrente” o como indican sus siglas FDE “*fixed drug eruption*”. Esta reacción a un fármaco reaparece generalmente en las mismas zonas anatómicas. El colorante carmoisina se utiliza en una gran cantidad de medicamentos y la literatura informa de reacciones alérgicas cutáneas. Por ello, se presenta un caso clínico de un niño de cinco años debido a unas erupciones cutáneas en la zona del cuello y tronco que presenta prurito. Se realiza el examen físico general que resulta normal pero se observan varios puntos de hiperpigmentación en el cuello con eritema además de pápulas eritematosas sobre el tronco, concluyendo que esta reacción se debe a la medicación de paracetamol en jarabe, ya que este tiene carmoisina entre sus componentes.

También se puede encontrar estas FDE debido a otros colorantes alimentarios como el amarillo de quinoleína que también esta presente en muchos medicamentos. Leleu *et al.* (2013) presentan un caso clínico en el cual una mujer de veintitrés años presenta episodios de placas rojizas por todo el tronco y los brazos desde hace año y medio que desaparecen a los pocos días, dejando una coloración marronácea. Esta FDE fue diagnosticada gracias a una biopsia de piel. Se informa que la paciente toma Biocalyptol que contiene el colorante en cuestión. Por tanto, se realiza la prueba del parche para amarillo de quinoleína que resulta positiva tanto a los 4 como a los 16 días. Además, se comprueba que evitando este medicamento no se producen recaídas.

Por otro lado, un procedimiento muy utilizado en la actualidad para el estadiaje del cáncer es la extirpación o biopsia del ganglio linfático centinela. Gracias a esta pequeña cirugía se puede conocer si las células tumorales se han extendido hacia los ganglios linfáticos y, por lo tanto, conocer el avance de la enfermedad. Durante el procedimiento se puede utilizar el azul patente V para la localización del ganglio en cuestión. Este tinte puede causar reacciones anafilácticas graves en los pacientes que se someten a esta cirugía (Korbi *et al.*, 2018) aunque la incidencia es únicamente de un 0,07% a un 2,7% (Bézu *et al.* 2011). Korbi *et al.* (2018) y Costa *et al.* (2020) reportan casos clínicos de aparición de esta anafilaxia. Ambos pacientes mostraron placas azuladas repartidas por todo el cuerpo como reacción al azul patente V.

Interacción con proteínas

Otra temática estudiada es la interacción que existe entre estos colorantes y las proteínas presentes en los humanos. En varios estudios se investiga con la albúmina sérica humana (Wang *et al.*, 2018; Shahabadi *et al.*, 2016; Basu y Kumar, 2015) mientras que en otros se utiliza la lisozima de clara de huevo de gallina (Khan *et al.*, 2020b).

La albúmina sérica humana es una proteína con abundantes e importantes funciones fisiológicas como el transporte de varias sustancias en el sistema. Por ello, una variación en su estructura o en su función provoca un problema importante (Basu y Kumar, 2015). Se estudia, en primer lugar, la interacción de esta proteína con la carmoisina. En este estudio se llega a la conclusión de que se crea un complejo carmoisina-albúmina sérica humana que provoca un cambio en la conformación de la proteína pero la estructura secundaria de la proteína sigue siendo predominantemente alfa-hélice (Shahabadi *et al.*, 2016).

Por otro lado, Wang *et al.* (2018) investigan la interacción de la albúmina sérica con el amarillo de quinoleína. Se concluye que este colorante tiene la capacidad de unirse a la proteína provocando un cambio en su estructura y función.

También se realizan estudios en proteínas de origen animal como la lisozima presente en la albúmina del huevo de gallina. En este caso, se investiga la interacción de esta con el amarillo de quinoleína. Las conclusiones son muy esclarecedoras ya que se indica que a altas dosis del colorante se produce un cambio en la estructura de la proteína, efecto que es muy perjudicial para el correcto plegamiento de ésta (Khan *et al.*, 2020b), coincidiendo con los resultados obtenidos por Wang *et al.* (2018).

Problemas hepatorreñales

Otro tema de interés que conviene explicar es la posible implicación de la tartrazina y el amarillo oca en la aparición de cirrosis biliar primaria. En este artículo se introduce que los estrógenos son colestásicos y que estos colorantes podrían ser la causa de la cirrosis biliar primaria en mujeres tras la menopausia debido a que actúan como xenoestrógenos. Se llega a la conclusión de que estos tintes sí que son capaces de interactuar con los receptores estrogénicos produciendo efectos colestásicos (Axon *et al.*, 2012).

También, Velioglu *et al.* (2019) investigaron el efecto de la tartrazina en el hígado de ratas y demostraron que el consumo de esta sustancia provocaba el aumento de varias enzimas hepáticas como la superóxido dismutasa, catalasa, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, además de producir alteraciones degenerativas en los hepatocitos.

Además, Abo-EL-Sooud *et al.* (2018) llegan a unas conclusiones acerca del daño hepático producido por tartrazina parecidas a las de Velioglu *et al.* (2019) ya que observan cambios degenerativos en hígado y elevación de las enzimas hepáticas. También, en este estudio se hallan cambios histopatológicos en el riñón.

Por último, en el artículo publicado por Wopara *et al.* (2020) se desarrolla un estudio con ratas en el que consumen diferentes concentraciones de tartrazina y eritrosina para evaluar el posible daño renal. Se concluye que el consumo descontrolado de estos tintes puede provocar nefrotoxicidad que podría desarrollar inflamación glomerular y nefritis intersticial (Wopara *et al.*, 2020).

Se presenta un esquema en la *Tabla 3* de las reacciones adversas que puede producir cada colorante sintético según los resultados de los artículos incluidos en el estudio bibliométrico.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

Tabla 3: Colorantes alimentarios y sus reacciones adversas según el estudio bibliométrico. Elaboración propia

	Hiperactividad	Defectos ADN	Reacciones alérgicas	Interacción proteínas	Daño hepático	Memoria y aprendizaje	Daño renal
Tartrazina	x	x			x	x	x
Amarillo de quinoleína		x	x	x			
Amarillo ocaso FCF/ anaranjado S	x	x			x		
Azorrubina/carmoisina	x	x	x	x			
Amaranto		x					
Ponceau 4R rojo cochinilla A	x						
Eritrosina		x					x
Azul brillante FCF		x					
Azul patente V			x				

5. CONCLUSIONES

1- Los problemas de hiperactividad en niños pueden estar provocados por el consumo de colorantes alimentarios sintéticos incluidos en las dietas como la tartrazina, el amarillo ocaso, la carmoisina y el ponceau 4R. Se demuestra también que el consumo de tartrazina es perjudicial para el correcto desarrollo de la memoria y el aprendizaje.

2- Los colorantes alimentarios sintéticos como tartrazina, amarillo de quinoleína, amarillo ocaso, carmoisina, amaranto, eritrosina y azul brillante causan defectos en el ADN.

3- Existen reacciones dermatológicas asociadas al consumo de colorantes sintéticos como amarillo de quinoleína, carmoisina y azul patente V.

4- Existe interacción entre la albúmina sérica humana y los colorantes sintéticos amarillo de quinoleína y carmoisina causando cambios en la estructura y la función de estas proteínas.

5- Los colorantes sintéticos tartrazina y amarillo ocaso están involucrados en la cirrosis biliar primaria debido a su efecto estrogénico. Además la tartrazina provoca problemas hepáticos funcionales y estructurales.

6- Los colorantes sintéticos tartrazina y eritrosina son capaces de producir daño renal.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abo-EL-Sooud, K., Hashem, M.M., Badr, Y.A., Eleiwa, M.M.E., Gab-Allaha, A.Q., Yasmina M. Abd-Elhakim, Y.M. y Bahy-EL-Dien, A. (2018). Assessment of hepato-renal damage and genotoxicity induced by long-term exposure to five permitted food additives in rats. *Environmental Science and Pollution Research*
- AESAN (2018). Aditivos alimentarios. NIPO: 690-18-004-2
- Amchova, P., Kotolova, H. y Ruda-Kucerova, H. (2015). Health safety issues of synthetic food colorants, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.026>
- Axon, A., May, F.E.B., Gaughan, L.E., Williams, F.M., Blainc, P.G. y Wright, M.C. (2012). Tartrazine and sunset yellow are xenoestrogens in a new screening assay to identify modulators of human oestrogen receptor transcriptional activity. *Toxicology* 298. 40–51.
- Bakthavachalu, P., Kannan, S.M., y Qoronfleh, M.W. (2020). Food Color and Autism: A Meta-Analysis. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. Advances in Neurobiology* 24.
- Basu, A. y Kumar, G.S. (2014). Thermodynamics of the interaction of the food additive Tartrazine with serum albumins: a microcalorimetric investigation. *Food Chem.* 175, 137e142.
- Bateman, B., Warner, J.O., Hutchinson, E., Dean, T., Rowlandson, P., Gant, C., Grundy, J., Fitzgerald, C. y Stevenson, J. (2014). The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease in Childhood* 89 : 506–511.
- Bézu, C., Coutant, C., Salengro, A., Daraï, E., Rouzier, R. y Uzan, S. (2011). Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncology* 20. e55-e59.
- Branen, A.L., Davidson, P.M., Salminen, S. y Thorngate, J. (2001). Food additives. *New York: Taylor & Francis*.
- Burrows, A. (2009). Palette of our palates: a brief history of food coloring and its regulation. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 8(4):394–408.
- Carocho, M., Barreiro, M.F., Morales P. y Ferreira, I.C.F.R. (2014). Adding Molecules to Food, Pros and Cons: A Review on Synthetic and Natural Food Additives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Vol.13.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

- Chequer, F.M., Venancio Vde, P., de Souza Prado, M.R., Campos da Silva e Cunha Jr., L.R., Lizer, T.M., Zanoni, M.V., Rodriguez Burbano, R., Bianchi, M.L. y Antunes, L.M. (2014). The cosmetic dye quinoline yellow causes DNA damage in vitro. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen* 777, 54e61.
- Codex alimentarius (1995). Norma general para los aditivos alimentarios. *Codex Stan 192-1995*.
- Costa, D., Mendonça, M., Lopes, M., Fernandes, A.L., Nunes, S. y Müller, S. (2020). Anafilaxia por corante azul patente V: relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Anestesiologia*.
- Directiva 62/2645 / CEE del Consejo, de 23 de octubre de 1962, relativa a la aproximación de las reglamentaciones de los Estados miembros sobre las materias colorantes que pueden emplearse en los productos destinados a la alimentación humana. *Diario Oficial n° 115*.
- Directiva 94/36 / CE del Parlamento Europeo y el Consejo, de 30 de junio de 1994 relativa a los colorantes utilizados en los productos alimenticios. *Diario Oficial n° L 237*.
- Downham, A. y Collins, P. (2000). Colouring our foods in the last and next millennium. *International Journal of Food Science and Technology* 35 : 5–22.
- Dwivedi, K. y Kumar, G. (2015). Genetic damage induced by a food coloring dye (sunset yellow) on meristematic cells of Brassica campestris L. *J. Environ. Public Health* 2015, 319727.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, E, (2009a). Scientific opinion on the re-evaluation Tartrazine (E 102). *EFSA J.* 7, 52.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, E, (2009b). Scientific opinion on the re-evaluation of Quinoline Yellow (E 104) as a food additive. *EFSA J.* 7, 40.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, E, (2009c). Scientific opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive on request from the European Commission. *EFSA J.* 7, 44.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, E, (2009d). Scientific opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive on request from the European Commission. *EFSA J.* 7, 39.
- EFSA Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (2008). Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. *EFSA J.* 660, 1-54.
- Feng, J., Cerniglia, C.E. y Chen, H. (2012). Toxicological significance of azo dye metabolism by human intestinal microbiota. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 4, 568e586.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

- Fennema, O.R. (1987). Food additives—an unending controversy. *Am J Clin Nutr* 46:201–3.
- Gao, Y., Li, C., Shen, J., Yin, H., An, X. y Jin, H., (2011). Effect of food azo dye tartrazine on learning and memory functions in mice and rats, and the possible mechanisms involved. *J. Food Sci.* 76, T125eT129.
- Golka, K., Kopps, S. y Myslak, Z.W. (2004). Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. *Toxicol. Lett.* 151, 203e210.
- Kanarek, R.B. (2011). Artificial food dyes and attention deficit hyperactivity disorder. *Nutrition Reviews* Vol. 69(7):385–391.
- Khan, I.S., Ali, Md.N., Hamid, R. y Ganie, S.A. (2020a). Genotoxic effect of two commonly used food dyes metanil yellow and carmoisine using *Allium cepa* L. as indicator. *Toxicology Reports* 7 370–375.
- Khan, M.S., Bhatt, S., Tabrez, S., Rehman Md.T., Alokail, M.S. y AlAjmi M.F. (2020b). Quinoline yellow (food additive) induced conformational changes in lysozyme: a spectroscopic, docking and simulation studies of dye-protein interactions. *Preparative biochemistry & biotechnology*. DOI: 10.1080/10826068.2020.1725774.
- Korbi, A., Khaskhoussy, A., Cherif, O., Hajji, A., Gaddab, I., Chaabene, A., Gara, M., Jbeli, F., Grati, L., Rhim, M.S. y Faleha, R. (2018). Anaphylactic shock due to patent blue: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*.
- Kus, E. y Eroglu, H.E. (2015). Genotoxic and cytotoxic effects of Sunset Yellow and Brilliant Blue, colorant food additives, on human blood lymphocytes. *Pak J. Pharm. Sci.* 28, 227e230.
- Leleu, C., Boulitrop, C., Bel, B., Jeudy, G., Vabres, P. y Collet, E. (2013). Quinoline Yellow dye-induced fixed food-and-drug eruption. *Contact Dermat.* 68, 187e188.
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., Kitchin, E., Lok, K., Porteous, L. y Prince, E. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: A randomised, double-blinded, placebo- controlled trial. *The Lancet* 370 : 1560–1567.
- Mendonça, J.N. (2011). Identificação e isolamento de corantes naturais produzidos por actinobactérias. *Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto*.
- Mepham, B. (2011). Food additives: an ethical evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–17
- Mpountoukas, P., Pantazaki, A., Kostareli, E., Christodoulou, P., Kareli D., Poliliou, S., Mourelatos, C., Lambropoulou, V. y Lialiaris, T. (2010). Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

- of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine. *Food and Chemical Toxicology* 48 (2010) 2934–2944.
- Nigg, J.T., Lewis, K., Edinger, T., Falk, M. (2012). eta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Restriction Diet, and Synthetic Food Color Additives. *Journal of the american academy of child & adolescent psychiatry*. Volume 51 number 1
- Oplatowska-Stachowiak, M. y Elliott, C.T. (2015). Food Colours: Existing and Emerging Food Safety Concerns. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI: 10.1080/10408398.2014.889652
- Oreopoulou, V., Psimouli, V., Tsimogiannis, D., Anh, T.K., Tu, N.M., Uygun, U., Koksel, H., Gokmen, V., Crews, C., Tomoskozi, S., Domotor, L., Balazs, G., Zhang, L., Liu, H., Cui, Y., Liu, B., Wenping, D., Xingguo, W., Weining, H., Ozer, H., Zhongdong, L. y El-Nawawy, M. (2009). Assessing food additives: the good, the bad and the ugly. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods* 1 : 101–110.
- Panachiyil, G.M., Babu, T., Sebastian, J. y Doddaiiah, N. (2019) A pediatric case report of fixed drug eruption related to carmoisine colorant present in paracetamol syrup. *Indian J Pharmacology* 51:279-81.
- Reglamento (UE) Nº 1169/2011 del Parlamento europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 1924/2006 y (CE) no 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) no 608/2004 de la Comisión. *Diario Oficial de la Unión Europea*. Estrasburgo, el 25 de octubre de 2011.
- Reglamento (CE) Nº 1331/2008 del Parlamento europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 por el que se establece un procedimiento de autorización común para los aditivos, las enzimas y los aromas alimentarios. *Diario Oficial de la Unión Europea*. Estrasburgo, 16 de diciembre de 2008.
- Reglamento (CE) Nº 1333/2008 del Parlamento europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre aditivos alimentarios. *Diario Oficial de la Unión Europea*. Estrasburgo, el 16 de diciembre de 2008.

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

- Shahabadi, N., Akbari, A., Jamshidbeigi, M. y Fili, S.M. (2017) Interaction studies of copper complex containing food additive carmoisine dye with human serum albumin (HSA): Spectroscopic investigations. *Luminescence*. 0:1–9.
- Sigurdson, GT., Tang, P. y Giusti, M.M. (2017). Natural Colorants: Food Colorants from Natural Sources. *Review in Advance*.
- Soares, B.M., Araujo, T.M., Ramos, J.A., Pinto, L.C., Khayat, B.M., De Oliveira Bahia, M., Montenegro, R.C., Burbano, R.M. y Khayat, A.S. (2015). Effects on DNA repair in human lymphocytes exposed to the food dye tartrazine yellow. *Anticancer Res*. 35, 1465e1474.
- Suglia, S.F., Sara Solnick, S. y Hemenway, D. (2013). Soft Drinks Consumption Is Associated with Behavior Problems in 5-Year-Olds. *The journal of pediatrics*. Vol. 163, No. 5
- Velioglu, C., Erdemli, M.E., Gul, M., Erdemli, Z., Zayman, E., Bag, H.G. y Altinoz, E. (2019) Protective effect of crocin on food azo dye tartrazine-induced hepatic damage by improving biochemical parameters and oxidative stress biomarkers in rats. *General Physiology and Biophysics*
- Wang, R., Hu, X., Pan, J., Gong, D. y Zhang, G. (2018). Interaction between quinoline yellow and human serum albumin: Spectroscopic, chemometrics and molecular docking studies. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University.
- Watson, D.H. (2001). *Food Chemical Safety, Volume 2 : Additives. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition No. 66*.
- Wopara, I., Adegoke, A.O., Adebayo, O.G., Modo, E.U., Egelege, A.P., Gona, J.T y Orluwene, F.M. (2020) Combine Colorants of Tartrazine and Erythrosine induce kidney injury: Involvement of TNF- α gene, Caspase-9 and KIM-1 gene expression and kidney functions indices. *Toxicology Mechanisms and Methods*.
- Wrolstad, R.E. y Culver C.A. (2012). Alternatives to those artificial FD&C food colorants. *Annu. Rev. Food Sci. Technol*. 3:59–77

7. ANEXOS

ANEXO I (Reglamento CE 1333/2008).

ANEXO V

Lista de los colorantes alimentarios a que se refiere el artículo 24 para los que el etiquetado de alimentos incluirá información adicional

Alimentos que contienen uno o varios de los siguientes colorantes alimentarios	Información
Amarillo anaranjado (E 110) (*)	«nombre o número E del/de los colorante(s): puede tener efectos negativos sobre la actividad y la atención de los niños.»
Amarillo de quinoleina (E 104) (*)	
Carmoisina (E 122) (*)	
Rojo allura AC (E 129) (*)	
Tartracina (E 102) (*)	
Rojo cochinilla A (E 124) (*)	

(*) Con la excepción de alimentos en los que el/los colorante(s) se ha(n) utilizado para el marcado sanitario o de otro tipo de productos cárnicos o para estampar o colorear con fines decorativos cáscaras de huevo.

ANEXO II (Reglamento CE 1333/2008).

Cuadro 2

Alimentos en los no se permitirá la presencia de un colorante alimentario en virtud del principio de transferencia establecido en el artículo 18, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) nº 1333/2008

1	Alimentos no elaborados, tal como se definen en el artículo 3 del Reglamento (CE) nº 1333/2008
2	Todas las aguas embotelladas o envasadas
3	Leche entera, semidesnatada y desnatada, pasteurizada o esterilizada (incluida la esterilización UHT) (sin aromatizar)

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

4	Leche con sabor a chocolate
5	Leche fermentada (sin aromatizar)
6	Leches conservadas, como las contempladas en la Directiva 2001/114/CE del Consejo ⁽¹⁾ (sin aromatizar)
7	Suero de mantequilla (sin aromatizar)
8	Nata y nata en polvo (sin aromatizar)
9	Aceites y grasas de origen animal o vegetal
10	Queso curado y fresco (sin aromatizar)
11	Mantequilla de oveja y de cabra
12	Huevos y ovoproductos, tal como se definen en el Reglamento (CE) n° 853/2004
13	Harina, otros productos de la molinenda y productos amiláceos
14	Pan y productos similares
15	Pastas alimenticias y ñoquis
16	Azúcar, incluidos todos los monosacáridos y disacáridos
17	Puré de tomate y tomate enlatado y embotellado
18	Salsas a base de tomate
19	Zumo de frutas y néctar de frutas, como los contemplados en la Directiva 2001/112/CE ⁽²⁾ del Consejo, y jugos y néctares de legumbres u hortalizas
20	Frutas, legumbres y hortalizas (incluidas las patatas) y setas enlatadas, embote-lladas o deshidratadas; frutas, legumbres y hortalizas (incluidas las patatas) y setas, elaboradas
21	Confituras extra, jaleas extra y crema de castañas, como las contempladas en la Directiva 2001/113/CE ⁽³⁾ del Consejo; <i>crème de pruneaux</i>
22	Pescado, moluscos y crustáceos, carne, aves de corral y caza, así como sus preparados, con exclusión de los platos preparados que contengan dichos ingre-dientes
23	Productos de cacao y componentes del chocolate presentes en los productos de chocolate contemplados en la Directiva 2000/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁴⁾
24	Café tostado, té, infusiones de plantas y frutos, achicoria; extractos de té, de infusiones de plantas y frutos y de achicoria; preparados de té, plantas, frutos y cereales para infusión, así como mezclas y mezclas instantáneas de dichos pro-ductos
25	Sal, sustitutos de la sal, especias y mezclas de especias
26	Vino y otros productos que figuran en el anexo I, parte XII, del Reglamento (CE) n° 1234/2007 del Consejo ⁽⁵⁾
27	Bebidas espirituosas, tal como se definen en el anexo II, puntos 1 a 14, del Reglamento (CE) n° 110/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁶⁾ , aguardientes (seguidos del nombre de la fruta) obtenidos por maceración y destilación, y <i>London gin</i> (puntos 16 y 22, respectivamente, del mismo anexo) <i>Sambuca, maraschino, marraschino o maraskino y mistrà</i> , tal como se definen en el anexo II, puntos 38, 39 y 43 respectivamente, del Reglamento (CE) n° 110/2008
28	Sangría, clara y zurra, tal como se definen en el Reglamento (CEE) n° 1601/91 del Consejo ⁽⁷⁾
29	Vinagre de vino que figura en el anexo I, parte XII, del Reglamento (CE) n° 1234/2007
30	Alimentos para lactantes y niños de corta edad, como los contemplados en la Directiva 2009/39/CE, incluidos los destinados a usos médicos especiales

Revisión bibliográfica sobre los efectos adversos de los colorantes sintéticos de 2008 a 2021

31	Miel, tal como se define en la Directiva 2001/110/CE
32	Malta y productos de malta

(¹) DO L 15 de 17.1.2002, p. 19.
(²) DO L 10 de 12.1.2002, p. 58.
(³) DO L 10 de 12.1.2002, p. 67.
(⁴) DO L 197 de 3.8.2000, p. 19.
(⁵) DO L 299 de 16.11.2007, p. 1.
(⁶) DO L 39 de 13.2.2008, p. 16.
(⁷) DO L 149 de 14.6.1991, p. 1.