

# comisión del codex alimentarius

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS  
PARA LA AGRICULTURA  
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN MUNDIAL  
DE LA SALUD

OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel.: 39 06 57051 Télex: 625825-625853 FAO I Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705,4593

**Tema 16 d) del programa**

**CX/FAC 00/19  
Enero 2000**

## **PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE ADITIVOS ALIMENTARIOS Y CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS**

*32<sup>a</sup> reunión*

*Beijing, República Popular de China, 20-24 de marzo de 2000*

### **DOCUMENTO DE POSICIÓN SOBRE LA ZEARALENONA**

#### **Antecedentes**

1. El Comité del Codex sobre Aditivos Alimentarios y Contaminantes de los Alimentos (CCFAC), en su 31<sup>a</sup> reunión, pidió a Noruega que finalizase la preparación del documento de posición para su examen en su siguiente reunión (ALINORM 99/12A, párr. 112).

#### **Introducción**

2. La zearalenona es una micotoxina importante en las regiones templadas y cálidas del mundo. La producen hongos del género *Fusarium*. La toxina se encuentra sobre todo en el maíz y en los cereales de grano pequeño, como la cebada, el trigo, el sorgo, el mijo y el arroz, pero también está presente en la soja. En el maíz es habitual la presencia de la toxina, pero también se han detectado niveles muy elevados (11-15 mg/kg) en muestras de cebada del Japón (19).

3. Además, se ha detectado la toxina en productos de los cereales, como harina, malta y cerveza, y en la soja y productos derivados (1, 3, 4). Si bien se han encontrado muestras de cerveza africana con niveles elevados de zearalenona, había un número muy pequeño de muestras de Europa y el Canadá que contenían un nivel bajo de la micotoxina (1, 2, 18). Se ha notificado la presencia en piensos compuestos asociada con hiperestrogenismo y otros problemas en cerdos y vacunos de diversos países.

4. La taxonomía de *Fusarium* es compleja y su clasificación resulta difícil. Debido a esta complejidad, se han atribuido falsas identificaciones a muchas fracciones aisladas. Se han examinado numerosos informes anteriores y se han corregido la mayoría de los errores. Ahora se considera que producen zearalenona *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. cerealis*, *F. equiseti* y *F. semitectum*. Se han planteado dudas acerca de los informes sobre la producción de zearalenona por otras especies (5, 6, 7).

5. Los hongos del género *Fusarium* infectan los cereales en el campo. La producción de toxinas tiene lugar principalmente antes de la recolección, pero también es posible después si no se manipula y seca debidamente la cosecha.

6. La zearalenona es una lactona del ácido resorcílico descrita químicamente como lactona del ácido 6-(10-hidroxi-6-oxo-trans-1-undecenil)- $\beta$ -resorcílico. En los mamíferos, el grupo ceto C-6 se reduce a dos metabolitos de zearalenona (isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ ). Los hongos también producen estos metabolitos, pero en concentraciones muy inferiores a la de la zearalenona. Otro compuesto con estructura semejante es el zearalenol, que se utiliza como estimulante del crecimiento. Este compuesto sólo se distingue de la zearalenona por su falta de un doble enlace C1-C2 y un grupo hidroxilo en C6 en lugar de un grupo ceto (3, 4).

7. Se han elaborado diversos métodos analíticos para la identificación y cuantificación de la zearalenona. Los primeros se basaban en general en la cromatografía de capa fina. Ahora los más comunes son los métodos de cromatografía líquida de alta eficacia por detección por fluorescencia, aunque también se utiliza de detección ultravioleta y electroquímica (3, 7, 8). También hay estuches ELISA para la determinación de la zearalenona.

#### **Evaluaciones toxicológicas**

8. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) evaluó el potencial carcinogénico de la zearalenona y llegó a la conclusión de que había pruebas limitadas de su carcinogenicidad en animales experimentales y que la zearalenona no se podía clasificar por sus criterios de carcinogenicidad humana (grupo 3) (4). En un estudio de dos años del Programa Nacional de Toxicología (NTP) de los Estados Unidos se observó un incremento estadísticamente significativo de adenomas hepatocelulares en ratones hembras. Además, se detectó en ratones, pero no en ratas, un aumento estadísticamente significativo de adenomas hipofisarios y un pequeño aumento estadísticamente no significativo de carcinomas hipofisarios (9). Sin embargo, sería difícil detectar una elevación de la incidencia de adenomas hipofisarios en ratas, debido a la alta incidencia natural en esta especie. No se observó ningún efecto carcinogénico en otro estudio de dos años con ratas (10). Posteriormente, se ha descubierto la formación de aductos de ADN en ratones, pero no en ratas, después de una exposición única a zearalenona (11). También se han encontrado pruebas de daños del ADN utilizando el método de marcaje posterior con  $^{32}\text{P}$  (12). Estos datos se corresponden con los resultados del estudio de dos años del NTP de los Estados Unidos, en el que se observó un efecto carcinogénico de la zearalenona en ratones, pero no en ratas. En conclusión, esto indica que la zearalenona puede tener un efecto carcinogénico dependiente de la especie, posiblemente secundario del efecto hormonal. No se dispone de información acerca de la formación de aductos de ADN en el ser humano.

9. En el Canadá se realizó en 1987 un amplio examen de la presencia y la toxicidad de la zearalenona y una evaluación del riesgo (3). En la evaluación del riesgo se llegó a la conclusión de que los efectos fundamentales de la zearalenona eran los estrogénicos y posiblemente carcinogénicos. La derivación de una IDT del posible efecto carcinogénico utilizando una extrapolación matemática con un nivel de riesgo de  $1:10^{-6}$  llevaría a una dosis prácticamente inocua de  $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal al día. En un estudio en el que se expuso a monos al zearalenol, que tiene una actividad estrogénica superior a la de la zearalenona, se observó una concentración sin efectos hormonales de  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal al día. La derivación de una IDT de este estudio, utilizando un factor de inocuidad de 500, debido a las incertidumbres del modelo animal, llevó a una ingestión inocua estimada de  $0,10 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal al día. Tras una evaluación global, se propuso una IDT temporal de  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal al día, a partir de una concentración sin efectos hormonales estimada y una dosis prácticamente inocua con respecto a la carcinogenicidad estimada en un modelo prudente con un nivel de riesgo de  $1:10^{-6}$ .

10. Un grupo de expertos nórdico consideró en 1998 que la IDT canadiense era todavía válida, puesto que no se disponía de información adicional importante *in vivo* sobre las relaciones dosis-efecto de los efectos hormonales ni de nuevos datos relativos al posible efecto carcinogénico de la zearalenona (7).

11. En Puerto Rico se sospechó que la zearalenona o el zearalenol, estimulante del crecimiento análogo, era el agente causante de una epidemia de aparición precoz de la pubertad en niños (13, 14). En el plasma sanguíneo se detectó la presencia de zearalenona o sus metabolitos. Los autores informaron de concentraciones elevadas del estimulante del crecimiento zearalenol en carne de producción local, pero en estudios posteriores de la FDA no se consiguió detectar ningún estimulante del crecimiento estrogénico. No se ha excluido la existencia de fuentes naturales de compuestos con actividad estrogénica, por ejemplo metabolitos de plantas y micotoxinas, como causa de la epidemia.

12. La JECFA ha evaluado recientemente la zearalenona, pero todavía no se dispone del informe final. El Comité observó que las pruebas de genotoxicidad en diversos sistemas experimentales que comprendían varios productos finales, como mutaciones puntuales, síntesis no programada de ADN y aberraciones cromosómicas, eran negativas, excepto para la inducción de aberraciones cromosómicas tras la exposición de células de mamífero *in vitro* a concentraciones muy elevadas. En una valoración de marcaje posterior con  $^{32}\text{P}$ , se describieron pruebas de modificación del ADN por la zearalenona. Sin embargo, el Comité llegó a la conclusión de que estos resultados no demostraban de manera inequívoca el enlace covalente al ADN de la zearalenona y/o sus metabolitos, y, muy probablemente ponían de manifiesto daños oxidativos del ADN, puesto que éstos se reducían considerablemente mediante la administración simultánea del antioxidante  $\alpha$ -tocoferol. Solamente se observaron adenomas hepatocelulares y tumores hipofisarios en estudios de carcinogenicidad de larga duración en ratones con dosis muy superiores a las concentraciones que tienen efectos hormonales, es decir, con  $8-9 \text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal o más. El Comité llegó a la conclusión de que estos tumores eran una consecuencia de los efectos estrogénicos de la zearalenona. El Comité llegó a una conclusión análoga en su 32ª reunión en la evaluación del  $\alpha$ -zearalenol. En ratas no se registró un aumento de la incidencia de tumores relacionado con el tratamiento con dosis de  $1-3 \text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal al día. El Comité llegó a la conclusión de que la inocuidad de la zearalenona se podía evaluar en función de la dosis que no tenía efectos hormonales en cerdos, que son la especie más sensible. Utilizando un factor de

inocuidad de alrededor de 100, el Comité estableció una ingestión diaria máxima tolerable provisional (IDMTP) de 0,5 c de peso corporal para la zearalenona. Esta decisión se basó en la NOEL de 40 µg/kg de peso corporal al día obtenida en un estudio de 15 días en cerdos. El Comité también tuvo en cuenta la concentración con efectos más bajos observados de 200 µg/kg de peso corporal al día en el mismo estudio con cerdos y la IDA establecida anteriormente de 0-0,5 µg/kg de peso corporal para el metabolito  $\alpha$ -zearalenol, evaluado como medicamento veterinario. El Comité recomendó que la ingestión total de zearalenona y sus metabolitos (incluido el  $\alpha$ -zearalenol) no superase este valor.

### **Ingestión alimentaria**

13. Debido a la rápida biotransformación y excreción de la zearalenona en los animales, la ingestión alimentaria a partir de la carne y productos derivados tiene probablemente escasa importancia (3, 4, 17). Sólo se ha observado una transmisión mínima de zerealenona a la leche de las vacas lecheras tras la exposición a dosis bajas de la sustancia (15), y no hay pruebas de su presencia en la leche destinada al consumo humano. Tampoco se han recibido informes de la presencia de zerealenona en huevos de producción comercial. Por consiguiente, se supone que las principales fuentes alimentarias de zearalenona son los cereales y productos derivados, mientras que la carne, los huevos y la leche probablemente tienen menor importancia.

14. La ingestión diaria canadiense de zearalenona a partir del maíz y productos derivados se ha estimado que es de 0,005 - 0,087 µg/kg de peso corporal para los varones de 12-19 años, que es el grupo de mayor consumo. Se estimó que había una ingestión adicional, a partir del maíz para palomitas, de 0,001-0,023 µg/kg de peso corporal (3). Se estimó asimismo una ingestión teórica de zearalenona de 0,027 - 0,066 µg/kg de peso corporal a partir de la leche. Estas estimaciones se basaron en las concentraciones estimadas de zearalenona y no en datos analíticos. En estudios posteriores se ha demostrado que solamente se produce una transmisión mínima de zearalenona a la leche de las vacas lecheras cuando están expuestas a niveles realistas de la sustancia (15). No se efectuó ninguna estimación de la ingestión con cereales distintos del maíz. Los datos oficiales de 1999 obtenidos en el Canadá basados en las estimaciones de la ingestión de seis productos de cereales para adultos de 60 kg indican una ingestión media de zerealenona de 0,985 µg/kg/día o 0,016 µg/kg/de peso corporal al día. Las estimaciones de la ingestión con cereales infantiles, fórmulas infantiles y crema de maíz para los niños canadienses de 6-9 meses de edad son de un promedio de 0,521 µg/kg o 0,060 µg/kg de peso corporal.

15. La estimación preliminar de la ingestión alimentaria de zearalenona con el consumo de cereales y productos derivados en los países escandinavos fue de 0,02-0,04 µg/kg de peso corporal al día (7). Sin embargo, los datos utilizados en estas estimaciones son bastante antiguos y no se efectuaron cálculos detallados de la ingestión.

16. Las estimaciones de la ingestión alimentaria media de zearalenona presentadas por el JECFA se basan en la escala de cinco alimentaciones regionales de la FAO, de 1,5 y 3,5 µg/día (para las alimentaciones "europea" y de "Oriente Medio" respectivamente). Los valores de la zearalenona se basaron solamente en datos analíticos del Canadá. Suponiendo un peso corporal medio de 60 kg, estas ingestiones corresponden a 0,03 y 0,06 µg/kg de peso corporal al día respectivamente. Las estimaciones de la ingestión alimentaria media de zearalenona basadas en registros de alimentación individuales son de <0,98 µg/día (0,02 µg/kg de peso corporal al día) para el Canadá, 1,2 µg/día (0,02 µg/kg de peso corporal al día) para Dinamarca, 1,1 µg/día (0,02 µg/kg de peso corporal al día) para Noruega y <2,1 µg/día (0,03 µg/kg de peso corporal al día) para los Estados Unidos. En cuanto al  $\alpha$ -zearalenol, utilizado como medicamento veterinario, se calcula una ingestión diaria máxima teórica de 1,6 µg al día (0,02 µg/kg de peso corporal al día) a partir de los límites máximos de residuos recomendados de 10 µg/kg en el hígado de bovino y 2 µg/kg en los músculos de bovino. Todos estos valores están muy por debajo de la ingestión diaria máxima tolerable provisional (IDMTP) establecida por el JECFA.

### **Límites máximos para la zearalenona**

17. No existe ningún límite máximo armonizado internacional para la zearalenona. Hay ocho países que tienen reglamentación específica, con valores que van de 30 a 1000 µg/kg. Los límites son aplicables a productos alimenticios específicos o a todos los alimentos (16). No se ha notificado ningún obstáculo al comercio internacional.

### **Conclusiones y recomendaciones**

18. El JECFA ha establecido una ingestión diaria máxima tolerable provisional (IDMTP) para la zearalenona y sus metabolitos (incluido el  $\alpha$ -zearalenol) de 0,5 µg/kg de peso corporal al día.

19. Aunque los cálculos preliminares de la ingestión indican valores muy por debajo de la IDMTP, se requieren más datos analíticos. Los cálculos de la ingestión para las alimentaciones regionales de la FAO deberían basarse en valores analíticos representativos sobre la zearalenona en los alimentos de cada región. Algunos mensajes recientes de RAPEX en Europa sobre la zearalenona indica ingestiones elevadas a partir del maíz en la alimentación infantil, con cálculos de ingestión que superan los valores de la IDMTP del JECFA. Así pues, se requieren nuevas medidas para reducir los niveles de zearalenona en los productos con riesgo, especialmente para los niños con una ingestión elevada de esos productos.

20. El presente documento de posición sobre la zearalenona en los alimentos lleva a formular las siguientes recomendaciones:

- 1) La mejor manera de proteger al consumidor de los efectos tóxicos de la zearalenona es reducir en la mayor medida posible la infección fúngica de los cereales y la producción de toxinas mediante:
  - a) la identificación de los puntos críticos en los que los hongos infectan los cereales y producen zearalenona durante la producción y el almacenamiento de los cereales
  - b) la inclusión de programas de control de la calidad en la producción agrícola
  - c) el mejoramiento de la capacitación de todas las personas que intervienen en la producción de cereales
  - d) el apoyo a la investigación sobre los métodos y técnicas para prever la contaminación fúngica en el campo y durante el almacenamiento.
- 2) El Codex está trabajando en un código de prácticas para la zearalenona, encaminado a reducir los niveles de ésta y de otras micotoxinas en los cereales.
- 3) Parece que todavía es necesario establecer niveles máximos de zearalenona en productos con riesgo destinados a consumidores de alto riesgo.

## Referencias

1. Perspectivas sobre micotoxinas. Actas de la Conferencia FAO/OMS/PNUMA sobre Micotoxinas, Nairobi, Kenya, 1977 (Estudio FAO: Alimentación y Nutrición, No. 13)
2. Taschan, H. et al., 18. Mycotoxin Workshop, Kulmbach, 1996.
3. Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. and Watanabe, H., Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1987, **7**, 253 - 306
4. IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. 1993.
5. Marasas, W.F.O., Nelson, P.E. and Toussoun, T.A. Toxigenic *Fusarium* species. Identity and mycotoxicology. The Pennsylvania State University Press, University Park, Pennsylvania, USA.
6. Thrane, U. *Fusarium* species and their specific profiles of secondary metabolites. In: Chelowski (Ed). *Fusarium. Mycotoxins, taxonomy and pathogenicity*. Elsevier, Amsterdam, NL, (1989) pp 199 - 225.
7. Nordic Council of Ministers. *Fusarium* toxins in cereals - a risk assessment. *TemaNord* 1998:502.
8. Betina, V. Chromatography of mycotoxins, techniques and applications. *J. Chromatography Library*, Vol. 54. Elsevier, Amsterdam, NL.
9. US national toxicology program. Carcinogenesis bioassay of zearalenone (CAS No 17924-92-4) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (feed study). Technical report series no 235, NIH publ. No 83-1791. Research Triangle Park. NC
10. Becci, P.J., Voss, K.A., Hess, F.G., Gallo, M.A., Parent, M.A., Stevens, K.R. and Taylor, J.M. Long-term carcinogenicity and toxicity study of zearalenone in the rat. *J. Applied Toxicology* 1982, **2**, 247-254.
11. Li, D., Chen, S. and Randerath, K. Natural dietary ingredients (oat and alfalfa) induce covalent DNA modifications (I-compounds) in rat liver and kidney. *Nutrition and Cancer*, 1992, **17**(3) 205-216.
12. Pfhof-Leszkowick, A., Chekir-Ghedira, L. And Bacha, H. Genotoxicity of zearalenone, an oestrogenic mycotoxin: DNA-adduct formation in female mouse tissues. *Carcinogenesis*, 1995, **16**(10) pp 2315 - 2320.
13. Sàenz de Rodriguez, C.A. Environmental hormon contamination in Puerto Rico. *New England J. of Medicine* 1984. **310**, 1741 - 1742.
14. Sàenz de Rodriguez, C.A. Bongiovanni, A.M. and Conde de Borrego, L. An epidemic of precocious development in Poerto Rican children. *J. of Pediatrics*, 1985, **107**, 393-396.

15. Prelusky, D.B., Scott, P.M., Trenholm, H.I. and Lawrence, G.A. Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows. *J. Environmental Science and Health, Part B 25. Food contaminants and agricultural wastes*, 1990, **25**, 87-103.
16. FAO Food and Nutrition Paper: Worldwide Regulations for Mycotoxins, 1995.
17. Biehl, M.L., Prelusky, D.B., Koritz, G.D., Hartin, K., Buck, W.B. and Trenholm, H.L. Biliary excretion and enterohepatic cycling of zearalenone in immature pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993, **121**(1), 152-159.
18. Scott, P.M. Mycotoxins transmitted into beer from contaminated grains during brewing. *J. of AOAC International* 1996, **79**, 875 - 882.
19. Yoshizawa, T. Geographic difference in trichothecene occurrence in Japanese wheat and barley. *Bull. Inst. Compr. Agric. Sci. Kinki University* (1997) **5**, 23-30.