

comisión del codex alimentarius

ORGANIZACION DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACION

ORGANIZACION MUNDIAL
DE LA SALUD

OFICINA CONJUNTA: Via delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel.: 39 6 57051 Télex: 625825-625853 FAO I Email: codex@fao.org Facsimile: 39 6 5705.4593

Tema 14(b) del programa

CX/FAC 99/15
Noviembre 1998

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE ADITIVOS ALIMENTARIOS Y CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS

31ª reunión

La Haya, Países Bajos, 22-26 de marzo de 1999

DOCUMENTO DE POSICIÓN SOBRE LA ZEARALENONA

PETICIÓN DE OBSERVACIONES E INFORMACIÓN

Se invita a los gobiernos y los organismos internacionales interesados que deseen presentar observaciones sobre el documento de posición sobre la zearalenona, que figura a continuación, a que lo hagan **para el 15 de enero de 1999** y las envíen a la dirección siguiente: Ms. S.P.J. Hagenstein, Netherlands Codex Contact Point, Ministry of Agriculture, Nature management and Fisheries, P.O. Box 20401, 2500 EK the Hague, The Netherlands (Telefax : +31 70 378.6141 ; E-mail : s.p.j.hagenstein@mkg.agro.nl), remitiendo una copia al Secretario, Comisión del Codex Alimentarius, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia.

ANTECEDENTES

1. El Comité del Codex sobre Aditivos Alimentarios y Contaminantes de los Alimentos (CCFAC), en su 30ª reunión, decidió distribuir el documento de posición presentado (CX/FAC 98/18) para que se formularan observaciones y se examinara luego en su 31ª reunión (ALINORM 99/12, párrs. 86-88). Se adjunta el documento de posición anteriormente preparado por Noruega.

INTRODUCCIÓN

2. La zearalenona es una importante micotoxina que se origina en regiones templadas y cálidas del mundo. Es producida por hongos del género *Fusarium*. La toxina se encuentra principalmente en el maíz, pero también en concentraciones menores en el arroz, el trigo y la cebada, y la malta. Se ha detectado la presencia de zearalenona en la cerveza en algunos países de África austral, mientras que en los análisis realizados en Alemania no se detectó la presencia de zearalenona en ninguna de las 42 muestras analizadas (1).

3. Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que en los países africanos se utiliza maíz para la producción de cerveza, mientras que en Europa se utiliza más a menudo la cebada. Además, se ha detectado la presencia de esta toxina en productos derivados de cereales como la harina y la cerveza, en la soja y sus derivados (1, 3, 4). Se ha comunicado la presencia en piensos mixtos

asociados con trastornos de hiperestrogenismo y otros problemas en los suinos y el ganado vacuno de varios países.

4. La taxonomía del *Fusarium* es compleja y su clasificación resulta difícil. Debido a la complejidad de la taxonomía, se han atribuido falsas identificaciones a muchas fracciones aisladas. Se han revisado muchos informes precedentes y corregido la mayoría de los errores. Actualmente se considera que la Zearalenona es producida por *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. cerealis*, *F. equiseti*, y *F. semitectum*. Se han puesto en entredicho informes de 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 puede suceder también después de la cosecha si el cultivo no se manipula y seca debidamente.

6. La zearalenona es una lactona del ácido resorcílico que químicamente se describe como lactona del ácido 6-(10 hidroxí-6-oxo-trans-1-undecenilo)- b – resorcílico. En los mamíferos, el grupo ceto en C-6 se reduce a dos estereoisómeros de zearalenona (isómeros a y b). Estos metabolitos son producidos también por hongos, pero en concentraciones mucho más bajas que la zearalenona. Otro compuesto con estructura semejante es el zeranól, que se utiliza como estimulante del crecimiento. Este compuesto se distingue de la zearalenona sólo por la falta de un doble enlace C1-C2 (3, 4).

7. Se han elaborado diversos métodos de análisis para identificar y cuantificar la zearalenona. Los métodos anteriores se basaban generalmente en la cromatografía en capas delgadas (CCD). Hoy día se utilizan más comúnmente métodos de cromatografía líquida de alta eficacia con detección de fluorescencia, aunque se utiliza también la detección UV y electroquímica (3, 7, 8). Se dispone también de estuches ELISA para la determinación de la zearalenona.

EVALUACIONES TOXICOLÓGICAS

8. El JECFA no ha evaluado todavía la zearalenona. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) evaluó el potencial carcinógeno de la zearalenona y concluyó que existían pruebas limitadas de carcinogenicidad de la zearalenona en animales experimentales y que no podía clasificarse según los criterios de carcinogenicidad humana (Grupo 3) (4). En un estudio realizado en los Estados Unidos de América en el ámbito del Programa Nacional Toxicológico (US NTP) se observó un incremento estadístico significativo en adenomas hepatocelulares en ratones hembra. Además, se encontró un incremento estadísticamente significativo en adenomas pituitarios y un pequeño incremento, pero no estadísticamente significativo, en carcinomas pituitarios en ratones, pero no en ratas. (9). Un incremento en la incidencia de adenomas pituitarios en ratas sería, sin embargo, difícil de detectar debido a la elevada incidencia natural en estas especies. No se observaron efectos carcinógenos 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 sola exposición a la zearalenona (11, 12). Estos datos se corresponden bien con los resultados de un estudio del US NTP de dos años en que se observó un efecto carcinógeno de la zearalenona en ratones, pero no en ratas. En conclusión, ello indica que la zearalenona puede tener un efecto carcinógeno dependiendo de la especie. No se dispone de información sobre formación de aductos de ADN en seres humanos.

9. En el Canadá se realizó en 1987 un examen extenso de la presencia y toxicidad de la zearalenona y la evaluación de riesgos (3). La evaluación de riesgos concluyó que los efectos estrógenos y posiblemente carcinógenos son los efectos críticos de la zearalenona. La derivación de una IDT del posible efecto carcinógeno utilizando una extrapolación lineal matemática con un nivel de riesgo de $1:10^{-6}$ determinaría una dosis prácticamente inocua de 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pc por día. En un estudio en que se expuso a monos al zeranól, que tiene una actividad estrógena mayor que la zearalenona, se observaron niveles sin efecto hormonal de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pc por día. La derivación de una IDT de este estudio, aplicando un factor de inocuidad de 500 debido a las incertidumbres asociadas al modelo animal, determinó una ingestión inocua estimada de 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pc por día.

Tras una evaluación global, se propuso una IDT temporal de 0,1 µg/kg de pc por día, en un nivel sin efecto hormonal estimado y una dosis prácticamente inocua con respecto a la carcinogenicidad aplicando un modelo prudente con un nivel de riesgo de $1:10^{-6}$.

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

11. En Puerto Rico se sospechó que la zearalenona o el análogo estimulante del crecimiento, el zearalenol, fue la causa de una epidemia de aparición precoz de signos de la pubertad en niños (13, 14). Se detectó la presencia de zearalenona o sus metabolitos en el plasma sanguíneo. Los autores indicaron la presencia de niveles elevados del estimulante del crecimiento, zearalenol, en carnes de producción local, pero estudios posteriores de la FDA no detectaron ningún estimulante del crecimiento a base de estrógenos. No se ha excluido la existencia de fuentes naturales de compuestos que actúan a modo de estrógenos, tales como metabolitos de plantas o micotoxinas, como causa de la epidemia.

INGESTIÓN DIETÉTICA

12. Debido a la rápida biotransformación y excreción de zearalenona, tiene probablemente poca importancia la ingestión dietética derivada de la carne y los productos cárnicos. Se ha observado sólo una transmisión mínima de zearalenona a la leche de vacas lecheras después de la exposición a dosis bajas de zearalenona (15) y no hay pruebas de la presencia de zearalenona en la leche destinada al consumo humano. No se han recibido tampoco informes de la presencia de zearalenona en los huevos de producción comercial. Por consiguiente, se supone que las principales fuentes alimentarias de zearalenona son los cereales y sus derivados, mientras que la carne, los huevos y la leche tienen probablemente menor importancia.

13. La ingestión diaria canadiense de zearalenona derivada del maíz y sus derivados se ha estimado en 0,005-0,087 µg/kg de pc para varones de 12-19 años, que representa el grupo de mayor consumo. Una ingestión adicional derivada del consumo de maíz reventón se estimó en 0,001-0,023 µg/kg de pc (3). Se estimó una ingestión teórica de zearalenona de 0,027-0,066 µg/kg de pc derivado del consumo de leche. Estas estimaciones se basaron en concentraciones estimadas de zearalenona y no en datos analíticos. Estudios posteriores han demostrado que sólo se registró una transmisión mínima de zearalenona a la leche de vacas lecheras expuestas a niveles realistas de zearalenona (15). No se estimó ninguna ingestión derivada de cereales distintos del maíz.

14. La estimación preliminar de la ingestión dietética de zearalenona debida al consumo de cereales y sus productos en los países escandinavos fue de 0,02-0,04 µg/kg de pc por día (7). No obstante, los datos utilizados en estas estimaciones eran más bien antiguos, y no se hicieron cálculos detallados de ingestión.

LÍMITES MÁXIMOS PARA LA ZEARALENONA

15. No existen límites máximos internacionales para la zearalenona en los alimentos. Ocho países tienen establecidos reglamentos específicos para la zearalenona, que varían de 30 a 1 000 µg/kg de pc. Los límites se aplican o bien a los alimentos específicos o bien a todos los alimentos (16). Según los informes no existen obstáculos al comercio internacional.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

16. Los cálculos de ingestión preliminares presentados en el informe del Consejo Nórdico de Ministros indican que se han de adoptar nuevas medidas. Se sugiere que se mejoren los cálculos de ingestión, basándose en datos de calidad controlada de la presencia y las estimaciones detalladas de ingestión del maíz y otros productos de riesgo.

17. Se recomienda que el JECFA evalúe la zearalenona. Además de las estimaciones mejoradas de la ingestión, será esencial la evaluación del JECFA al examinar si se han de adoptar o no nuevas medidas para reducir los riesgos relacionados con la ingestión dietética de zearalenona.

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

- a) El mejor modo de proteger a los consumidores 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 :
 - i) la identificación de los puntos críticos en que los hongos infectan los cereales y producen zearalenona durante la producción de cereales
 - ii) la inclusión de programas de control de calidad de la producción agrícola
 - iii) el mejoramiento de la capacitación de todas las personas que intervienen en la producción de cereales
 - iv) la prestación de apoyo a la investigación sobre métodos y técnicas para evitar la contaminación fúngica en el campo y durante el almacenamiento
- b) Se recomienda que el Codex incluya la zearalenona en un código de prácticas destinado a reducir los niveles de determinadas micotoxinas en los cereales.

REFERENCIAS

1. FAO, perspectivas sobre micotoxinas. Actas de la Conferencia FAO/OMS/PNUMA sobre Micotoxinas, Nairobi, Kenya, 1977 (Estudios FAO : Alimentación y Nutrición, N° 13, MIC 4a) 1979, Roma
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 mycotoxines, 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, pp 199-225.
7. Nordic Council of Ministers. *Fusarium toxins in cereals - a risk assessment*. (in press).
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 B6C3F₁ mice (feed study). Technical report series no 235, NIH publ. No. 83-1791. Research Triangle Park, NC
10. Becci, P.J., Voxx, 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 NA modifications (I-compounds) in rat liver and rat kidney. *Nutrition and cancer*, 1992, 17 (3) 205-216.

12. Pfohl-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. Saenz de Rodríguez, C.A. Environmental hormone contamination in Puerto Rico. *New England J. Of medicine* 1984. 310, 1741 - 1742.
14. Saenz de Rodríguez, C.A., Bongiovanni, A.M. and Conde de Borrego, L. An epidemic of precocious development in Puerto 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.