



**Organización de las Naciones Unidas  
para la Agricultura y la Alimentación**

**Organización Mundial de la Salud**

# **Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal genéticamente modificados**

**Informe de una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos  
sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos**

**Sede de la Organización Mundial de la Salud  
Ginebra, Suiza  
29 de mayo a 2 de junio de 2000**

© Organización Mundial de la Salud, 2000

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se puede reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>1</b>
<b>3. ALCANCE.....</b>	<b>2</b>
<b>4. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS .....</b>	<b>3</b>
4.1 INTRODUCCIÓN .....	3
4.2 EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD .....	4
4.3 EFECTOS FORTUITOS .....	6
4.4 EVALUACIÓN DEL CONCEPTO DE <i>EQUIVALENCIA SUSTANCIAL</i> .....	7
<b>5. ASPECTOS NUTRICIONALES.....</b>	<b>8</b>
5.1 INTRODUCCIÓN .....	8
5.2 RESULTADOS IMPREVISTOS: LA MODIFICACIÓN DE UN SOLO NUTRIENTE PUEDE PROVOCAR OTRAS ALTERACIONES .....	9
5.3 METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y DE LA INOCUIDAD.....	10
<b>6. ASPECTOS PARTICULARES DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS .....</b>	<b>11</b>
6.1 INTRODUCCIÓN .....	11
6.2 TRANSFERENCIA DE GENES A PARTIR DE VEGETALES GENÉTICAMENTE MODIFICADOS: MECANISMOS Y ONSECUENCIAS PARA LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS .....	11
6.3 ALERGENICIDAD .....	13
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>8. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>24</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>26</b>
ANEXO 1: LISTA DE PARTICIPANTES .....	28
ANEXO 2: LISTA DE DOCUMENTOS.....	32
ANEXO 3: RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS PLANTEADAS POR EL GRUPO DE ACCIÓN INTERGUBERNAMENTAL ESPECIAL DEL CODEX.....	33

## **1. Introducción**

Del 29 de mayo al 2 de junio de 2000 se celebró en la sede de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos. Participaron en ella un total de 27 expertos, incluidos los autores de los documentos de trabajo. La lista completa de los participantes figura en el anexo 1.

La Sra. Poonam Khetrapal Singh, Directora Ejecutiva, Grupo Orgánico sobre Desarrollo Sostenible y Ambientes Saludables, abrió la Reunión en nombre de los Directores Generales de la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). En su intervención, la Sra. Singh indicó que la biotecnología proporcionaría potentes herramientas para el desarrollo sostenible de la agricultura y la producción de alimentos. Cuando se integra debidamente con otras tecnologías para la producción de alimentos, la biotecnología puede resultar sumamente útil para atender durante el próximo milenio las necesidades de una población que cada vez será más numerosa y estará más urbanizada. La Sra. Singh puso de relieve la preocupación manifestada por el público general sobre los aspectos relacionados con la inocuidad y las características nutricionales de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Subrayó la necesidad de revisar constantemente los métodos de evaluación de riesgos y expresó su esperanza de que la Consulta proporcionase a los Estados Miembros de la FAO y la OMS directrices útiles a ese respecto.

Los participantes eligieron al Dr. Harry Kuiper para el cargo de Presidente y a la Dra. Marília Regini Nutti para el de Vicepresidente. El Dr. James Maryanski fue elegido Relator y la Dra. Jennifer Thomson Vicerrelatora. La Consulta decidió designar para cada una de las secciones del programa un correlador encargado de ayudar en la preparación del informe de la Reunión. El Dr. Ronald Walker fue elegido Correlador de la Sección A (Criterios para las evaluaciones nutricionales y de la inocuidad), el Dr. Keith Downey Correlador de la Sección B (Aspectos nutricionales) y el Dr. Ian Munro Correlador de la Sección C (Aspectos particulares de la inocuidad de los alimentos)<sup>1</sup>.

## **2. Antecedentes**

En anteriores reuniones consultivas organizadas por la FAO/OMS y la OCDE se recomendó que el concepto de *equivalencia sustancial* fuese uno de los principales componentes en la evaluación de la inocuidad de alimentos e ingredientes alimentarios derivados de vegetales modificados genéticamente y destinados al consumo humano (OCDE, 1993; FAO, 1996). Ese concepto incorpora un criterio de base científica por el que se compara un alimento modificado genéticamente con el homólogo apropiado existente. No tiene por finalidad establecer la inocuidad absoluta, que es un objetivo inalcanzable para cualquier alimento. Lo que se propone, más bien, es garantizar que un alimento, así como cualquier sustancia que haya sido introducida en él de resultas de una modificación genética, sea tan inocuo como su homólogo tradicional.

Varios países han utilizado el concepto de *equivalencia sustancial* como componente importante de las evaluaciones de la inocuidad de alimentos e ingredientes alimentarios derivados de vegetales genéticamente modificados. Han observado que ese criterio es científicamente sólido y práctico. En cambio, no ha habido un consenso unánime acerca de su aplicación. Se le critica que no ofrece una base suficiente en relación con la inocuidad y se pide a los gobiernos nacionales y los organismos internacionales que estudien otros criterios. Como ejemplo de la mayor atención internacional que se presta a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, cabe señalar que el orden del día de la reunión de Jefes de Estado y de Gobierno del G 8 que se celebrará en Okinawa (Japón) en julio de 2000 incluye un punto sobre las repercusiones de la biotecnología y otros aspectos de la inocuidad de los alimentos.

---

<sup>1</sup> La lista de documentos de trabajo de la Consulta figura en el anexo 2 del presente informe.

La FAO y la OMS organizaron esta Consulta con el fin de evaluar la experiencia adquirida desde la Consulta Mixta FAO/OMS de 1996 (FAO, 1996) y examinar si se cuenta con algún nuevo dato científico que indique la necesidad de alterar los criterios actuales para evaluar la inocuidad de los alimentos y los ingredientes alimentarios derivados de vegetales genéticamente modificados. La Consulta también ofreció la oportunidad, a la luz de los informes científicos recientes, de revisar la base científica, la aplicación y las limitaciones del concepto de *equivalencia sustancial*.

### 3. Alcance

La Consulta fue organizada para examinar cuestiones relativas a la inocuidad y las características nutricionales de los alimentos y los ingredientes alimentarios derivados de plantas que han sido genéticamente modificadas mediante técnicas de ADN recombinante. No obstante, los conceptos y principios descritos en el presente informe se aplican por igual a todos los alimentos e ingredientes alimentarios derivados de plantas modificadas por otras técnicas.

Para los fines del presente informe, se utiliza la expresión “alimento/vegetal genéticamente modificado” para describir alimentos o ingredientes alimentarios que son vegetales o proceden de vegetales y que han sido modificados utilizando técnicas de ADN recombinante.

En particular, se pidió a la Consulta que hiciera lo siguiente:

- facilitar a la FAO, la OMS y los Estados Miembros de ambas organizaciones bases científicas en relación con la inocuidad y las características nutricionales de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos apoyadas en los datos científicos disponibles, teniendo en cuenta la labor realizada por las autoridades nacionales, la FAO, la OMS y otras organizaciones internacionales y otros foros internacionales pertinentes;
- revisar las estrategias existentes para la evaluación de la inocuidad y las características nutricionales de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, teniendo en cuenta la creciente preocupación del público y la experiencia acumulada en el análisis de esos alimentos;
- formular recomendaciones sobre nuevas necesidades y prioridades de investigación para la evaluación de la inocuidad y las características nutricionales de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.

La primera reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos, que había sido establecido durante el 23º periodo de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius en junio/julio de 1999, se celebró en Chiba (Japón) en marzo de 2000. El Grupo Especial cogió favorablemente la iniciativa de la FAO y la OMS de celebrar la Consulta y preparó las siguientes preguntas, respecto de las cuales se invitó a la Consulta a formular opiniones científicas:<sup>2</sup>

- ¿Qué principios científicos dominantes deben aplicarse en la evaluación de la inocuidad y de los aspectos nutricionales?
- ¿Cuáles son el papel y las limitaciones de la *equivalencia sustancial* en la evaluación de la inocuidad y de los aspectos nutricionales? ¿Existen estrategias distintas de la *equivalencia sustancial* que deban utilizarse para esa evaluación?
- ¿Qué criterio científico puede utilizarse para vigilar y estimar los posibles efectos a largo plazo en la salud o los efectos adversos fortuitos/inesperados?
- ¿Qué criterio científico puede utilizarse para estimar el potencial alergénico?

---

<sup>2</sup> Las respuestas de la Consulta a las preguntas se reproducen en el anexo 3 del presente informe.

- ¿Qué criterio científico puede utilizarse para estimar los posibles riesgos derivados del uso de genes marcadores de la resistencia a antibióticos en vegetales y microorganismos?

La Consulta no examinó las cuestiones de seguridad ambiental ligadas a la liberación de alimentos/vegetales genéticamente modificados al medio ambiente, pues se encontraban fuera del ámbito de las competencias que tenía definidas. Tampoco examinó aspectos de índole no científica como cuestiones socioeconómicas, gestión de riesgos o aceptación por el público.

## **4. Criterios para la evaluación nutricional y de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados**

### **4.1 Introducción**

Desde hace muchos años se reconocen las dificultades prácticas que entraña la obtención de datos significativos en estudios toxicológicos convencionales sobre la inocuidad de los alimentos enteros (OCDE, 1996). Las limitaciones de esos estudios resultaron particularmente evidentes cuando se utilizaron los estudios de alimentación de animales para evaluar la inocuidad de los alimentos irradiados.

Los estudios en animales son un elemento importante en la evaluación de la inocuidad de muchos compuestos como plaguicidas, sustancias farmacéuticas, sustancias químicas industriales y aditivos alimentarios. En la mayoría de los casos, no obstante, la sustancia estudiada está bien caracterizada, es de pureza conocida, no tiene valor nutricional particular y la exposición humana es relativamente baja. Así pues, resulta relativamente sencillo administrar esos compuestos a animales en distintas dosis, algunas de ellas varios órdenes de magnitud mayores que los niveles de exposición humana previstos, con el fin de determinar posibles efectos adversos para la salud que revistan importancia para el ser humano. De esa forma es posible, en la mayoría de los casos, determinar los niveles de exposición en los que no se observan efectos adversos, y con ello establecer límites superiores seguros mediante la aplicación de factores de inocuidad apropiados.

Por el contrario, los alimentos son complejas mezclas de compuestos caracterizadas por una gran variación en la composición y el valor nutricional. Debido a su volumen y su efecto en la saciedad, por lo general sólo pueden administrarse a animales en múltiples reducidos de las cantidades que podrían estar presentes en la dieta humana. Además, un factor clave que debe tenerse en cuenta al realizar estudios sobre alimentos en animales es el valor nutricional y el equilibrio de las dietas utilizadas, con el fin de evitar en lo posible la inducción de efectos adversos que no estén directamente relacionados con el material estudiado en sí. Por consiguiente, puede resultar sumamente difícil detectar efectos adversos potenciales y relacionarlos de forma concluyente con una característica individual del alimento. Otra consideración para decidir la necesidad de estudios en animales es si resulta apropiado someter a los animales de experimentación a esos estudios si no es probable que permitan obtener información significativa.

En la práctica, muy pocos de los alimentos que se consumen hoy en día han sido sometidos a estudios toxicológicos, y sin embargo son generalmente aceptados como inocuos. Para desarrollar una metodología de evaluación de la inocuidad de nuevos alimentos, era indispensable establecer una definición de referencia de lo que se entiende por alimento inocuo. De ello se encargó la OCDE en 1991, que afirmó que se considera que un alimento es inocuo si existe la certeza razonable de que no se derivarán perjuicios de su consumo en las condiciones de uso previstas.

Las dificultades de aplicar los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y de evaluación de riesgos a los alimentos enteros hicieron necesario adoptar un criterio distinto para evaluar la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. Ello llevó al desarrollo del concepto de *equivalencia sustancial*.

Ese criterio reconoce que la meta de la evaluación no es probar la inocuidad absoluta, sino examinar si el alimento genéticamente modificado es tan inocuo como su homólogo tradicional, cuando éste exista.

La Consulta acordó que las dificultades prácticas ya determinadas en relación con la aplicación de los estudios toxicológicos convencionales a los alimentos enteros impiden su uso como técnica ordinaria de evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. La Reunión también reconoció que el uso de estudios toxicológicos no podía justificarse desde una perspectiva de protección de los animales cuando las probabilidades de que proporcionaran datos significativos fueran escasas. Además, la Consulta señaló que el concepto de *equivalencia sustancial* era un buen ejemplo de método para reducir el uso de animales en estudios toxicológicos, al mejorar las técnicas de evaluación de la inocuidad y sustituir los modelos animales por otras alternativas.

El concepto de *equivalencia sustancial* se elaboró como método práctico para evaluar la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. La Consulta acordó que debía considerarse un paso clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. La aplicación del concepto no es una evaluación de la inocuidad en sí misma; no caracteriza el riesgo, sino que se usa para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento genéticamente modificado en relación con su homólogo convencional. Como punto de partida, el organismo genéticamente modificado (sea un vegetal, un microorganismo o un animal) o el alimento derivados de él, se compara con su homólogo tradicional más próximo a fin de determinar las diferencias tanto previstas como imprevistas que, a continuación, son el objeto de la evaluación de la inocuidad. Los datos para la comparación deben obtenerse utilizando métodos validados y analizarse mediante técnicas estadísticas apropiadas. El método de comparación debe tener en cuenta los aspectos agronómicos, genéticos y químicos, pues sólo se puede hacer una evaluación objetiva de la inocuidad cuando todos ellos se han tenido cuenta. El tipo y el alcance de los estudios ulteriores dependen de la naturaleza de las diferencias y de si están bien caracterizadas o no. Los estudios deben efectuarse de conformidad con las prácticas adecuadas de laboratorio.

## 4.2 Evaluación de la inocuidad

### 4.2.1 Principios básicos

Varias organizaciones internacionales ya han examinado las cuestiones asociadas a la evaluación de la inocuidad de nuevos alimentos y, en el contexto que nos ocupa, de vegetales y microorganismos genéticamente modificados (OMS, 1991; OCDE, 1993; OMS, 1995; FAO, 1996; ILSI, 1996; Comisión de las Comunidades Europeas, 1997). En general, se acepta que esa evaluación exige un criterio integrado y gradual, caso por caso, y algunas autoridades han elaborado árboles de decisión para contribuir a determinar el alcance de los ensayos necesarios en casos particulares (SCF, 1997; ACNFP del Reino Unido, 1995). Ese criterio resulta útil para determinar estrategias apropiadas de evaluación de la inocuidad.

La evaluación de la inocuidad de un alimento genéticamente modificado está dirigida por los resultados de una comparación entre ese alimento y su homólogo convencional. Sigue un proceso gradual por pasos con ayuda de una serie de preguntas estructuradas. Entre los factores que se tienen en cuenta en la evaluación de la inocuidad figuran los siguientes:

- identidad;
- origen;
- composición;

- efectos de la elaboración/cocción;
- proceso de transformación;
- ADN recombinante (p. ej., estabilidad de la inserción, potencial de transferencia génica)
- proteína expresada por el nuevo ADN;
  - efectos en la función;
  - toxicidad potencial;
  - alergenicidad potencial;
- posibles efectos secundarios de la expresión génica o de la desorganización del ADN huésped o de las rutas metabólicas, inclusive la composición de macro y micronutrientes críticos, antinutrientes, sustancias tóxicas endógenas, alérgenos y sustancias con actividad fisiológica; y
- ingesta potencial y repercusión en la dieta de la introducción del alimento genéticamente modificado.

Los factores anteriores son particularmente pertinentes para la evaluación de alimentos derivados de vegetales modificados genéticamente. Cuando se evalúa la inocuidad de alimentos derivados de animales y microorganismos genéticamente modificados, puede ser necesario tener en cuenta otros factores, según el caso.

#### **4.2.2. Necesidad de estudios en animales**

Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para realizar una evaluación a fondo de la inocuidad, quizá sea necesario realizar ensayos en animales. Esto es particularmente cierto cuando se prevé que el alimento va a hacer una importante contribución alimentaria, si no hay historia alguna de consumo del nuevo producto génico o si la modificación afecta a varias rutas metabólicas.

Cuando el alimento genéticamente modificado se distingue de su homólogo tradicional por la presencia de uno o varios nuevos genes y sus productos, quizá sea posible aislarlos y estudiarlos como se hace en los ensayos convencionales de la toxicidad de aditivos alimentarios. No obstante, es indispensable garantizar que el material ensayado sea equivalente desde los puntos de vista bioquímico y funcional al producido en el alimento genéticamente modificado. Esto permite aumentar la sensibilidad de las pruebas de toxicidad en comparación con el caso en el que los productos de los vegetales genéticamente modificados han sido administrados directamente, y evita algunos de los artefactos que pueden presentarse en las pruebas de toxicidad en alimentos enteros. Sin embargo, esta estrategia sólo puede aplicarse si el análisis detallado previo no revela cambios significativos distintos de los esperados. En caso contrario, puede ser necesario ensayar el alimento entero. Cuando se realizan pruebas en animales con el alimento entero, por lo general debe utilizarse éste tal y como lo consume el ser humano. El tipo de estudio en animales habría de ser examinado en cada caso. Además de investigar los efectos toxicológicos potenciales, también puede ser necesario recurrir a los estudios en animales si la modificación genética afecta directa o indirectamente al contenido o la biodisponibilidad de los nutrientes.

Cuando se considera necesario realizar estudios toxicológicos para evaluar la inocuidad del alimento consumido a largo plazo en la dieta, suele considerarse que el estudio subcrónico de 90 días de duración es el mínimo requerido para probar la inocuidad del consumo repetido de un alimento en la dieta. Quizá esto haya de ir precedido por un estudio piloto de corta duración para garantizar que la dieta sea aceptable para la especie del ensayo y que los niveles de incorporación de la sustancia ensayada sean apropiados, por ejemplo, que la dieta de control que contiene el nivel

equivalente de comparador no produce efectos derivados de los niveles normales de toxicantes naturales presentes en alimentos tradicionales que se consideran inocuos. La dosis más alta utilizada en cualquier estudio en animales debería ser la máxima que pueda conseguirse sin provocar desequilibrios nutricionales, mientras que la dosis más baja utilizada debe ser comparable a la ingesta humana prevista.

La necesidad de pruebas toxicológicas adicionales debe examinarse caso por caso teniendo en cuenta los resultados del estudio a 90 días y otros estudios. Por ejemplo, los cambios de tipo proliferativo en los tejidos durante el estudio a 90 días pueden indicar la necesidad de realizar un estudio de toxicidad a más largo plazo.

El valor de los ensayos toxicológicos convencionales en la evaluación de alimentos enteros, inclusive los alimentos genéticamente modificados, es limitado. Basándose en los niveles máximos del alimento entero que pueden incorporarse a las dietas experimentales, como se ha indicado previamente, puede calcularse un margen de seguridad basado en la ausencia o en la naturaleza de los efectos adversos y la exposición humana probable. Los diseños experimentales mejorados deben tener en cuenta la necesidad de dietas animales que sean adecuadas desde el punto de vista nutricional, con lo que se evitará parte de los ensayos indebidos de alimentos o productos.

Se ha sugerido que el uso de marcadores biológicos de los efectos precoces podría aumentar el valor de diagnóstico y la sensibilidad de los ensayos de toxicidad en los alimentos (Schilter *et al.*, 1996). No obstante, será necesario distinguir bien entre los efectos adaptativos y los efectos tóxicos cuando se aplique este criterio.

### 4.3 Efectos fortuitos

En el proceso de incorporación de un carácter particular (efecto intencionado) al organismo huésped mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en teoría éste podría adquirir caracteres nuevos o perder caracteres existentes (efectos fortuitos). La evaluación de los alimentos genéticamente modificados entraña métodos para detectar esos efectos fortuitos y procedimientos para evaluar su importancia biológica y su repercusión en la inocuidad de los alimentos.

Los efectos fortuitos pueden deberse a factores, como fenómenos de inserción al azar, que podrían dar lugar a una desorganización de los genes existentes, modificaciones de la expresión de proteínas o formación de nuevos metabolitos. La expresión de enzimas en altas concentraciones puede provocar efectos bioquímicos secundarios, por ejemplo un flujo metabólico alterado que tenga como resultado un cambio de las proporciones de metabolitos.

La potencial aparición de efectos fortuitos no es exclusiva del uso de técnicas de ADN recombinante. Se trata de un fenómeno intrínseco y general que también puede producirse en la mejora vegetal convencional. Uno de los métodos adoptados para hacer frente a este problema es seleccionar o rechazar plantas con parámetros fenotípicos y agronómicos poco habituales y no deseados en una fase temprana del desarrollo de la variedad vegetal. La práctica del retrocruzamiento consecutivo es otro procedimiento comúnmente utilizado para eliminar efectos fortuitos.

Los efectos fortuitos debidos a la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: aquellos que son “predecibles” en razón de los vínculos metabólicos con el efecto buscado o por el conocimiento del lugar de inserción, y los que son “inesperados”. Dada la mayor precisión de la modificación genética en comparación con las prácticas convencionales, quizás se haga más fácil predecir las vías que tienen probabilidades de resultar afectadas por efectos fortuitos.

En teoría, el comparador utilizado para detectar efectos fortuitos debería ser la línea parental isogénica cercana cultivada en condiciones idénticas. En la práctica, quizás no sea posible hacerlo en todos los casos, de modo que debe escogerse una línea lo más próxima posible. La variación natural

resultante deberá tenerse en cuenta a la hora de evaluar la significación estadística del efecto fortuito.

Cuando se observan diferencias fortuitas estadísticamente significativas, es preciso evaluar su significación biológica. Para ello puede resultar útil el conocimiento de los mecanismos que conducen a los cambios. Con el fin de evaluar la pertinencia de un efecto fortuito en los aspectos biológicos y de inocuidad, los datos sobre el vegetal genéticamente modificado deben compararse con datos sobre otras variedades convencionales y los datos publicados. Si las diferencias exceden de las variaciones naturales en los cultivos alimentarios tradicionales, es preciso efectuar nuevas evaluaciones.

Los criterios actuales para evaluar posibles efectos fortuitos se basan parcialmente en el análisis de componentes particulares (método dirigido). A fin de aumentar la probabilidad de detectar efectos fortuitos, las técnicas de obtención de perfiles se consideran una alternativa útil (método no dirigido). Las técnicas de obtención de perfiles se utilizan en diferentes niveles, en relación con el genoma, el proteoma y el metaboloma, y pueden contribuir a la detección de diferencias de una forma más amplia que el análisis químico dirigido. No obstante, aún no están plenamente desarrolladas y validadas y adolecen de ciertas limitaciones.

En el futuro, es probable que las modificaciones genéticas en vegetales sean más complejas, quizás con múltiples transferencias entre especies, lo que puede aumentar las probabilidades de que aparezcan efectos fortuitos. Cuando se observen diferencias mediante las técnicas de obtención de perfiles, es necesario examinar las posibles repercusiones de esas diferencias en relación con la salud.

#### **4.4 Evaluación del concepto de *equivalencia sustancial***

La Consulta reconoció que el concepto de *equivalencia sustancial* había recibido críticas, basadas parcialmente en la percepción errónea de que la determinación de la *equivalencia sustancial* era el punto final de una evaluación de la inocuidad, en lugar del punto de partida. Otras discrepancias pueden haberse debido a la referencia a tres resultados de la aplicación del concepto de *equivalencia sustancial* ya examinados previamente (a saber, *sustancialmente equivalente*, *sustancialmente equivalente* salvo ciertas diferencias, y no *sustancialmente equivalente*) (FAO, 1996).

Una vez examinada la forma en que se utiliza actualmente el concepto de *equivalencia sustancial* y la posibilidad de recurrir a estrategias alternativas, la Consulta concluyó que la aplicación de ese concepto contribuye al logro de un marco sólido para la evaluación de la inocuidad. La Consulta se consideró satisfecha con el criterio utilizado para evaluar la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados que han sido aprobados para su uso comercial.

Se acordó que la difusión de los principios que intervienen en la evaluación de la inocuidad podría mejorarse. La Consulta concluyó que el mensaje clave que hay que trasmitir es que la *equivalencia sustancial* es un concepto utilizado para determinar similitudes y diferencias entre el alimento genéticamente modificado y un comparador con una historia de inocuidad alimentaria, para orientar después el proceso de evaluación de la inocuidad.

La Consulta reiteró que el examen de los cambios de composición no era la única base para determinar la inocuidad. Ésta sólo puede ser determinada cuando se integran los resultados de todos los aspectos que se están comparando.

Se reconoció que los alimentos enteros no se prestan a los principios normalizados de evaluación de la inocuidad (OMS, 1987) utilizados en los aditivos alimentarios y otras sustancias químicas, y que es imposible realizar una evaluación cuantitativa del riesgo de distintos alimentos enteros, con independencia de la fuente de que procedan. La Consulta acordó que la evaluación de

la inocuidad en relación con los alimentos existentes constituye la mejor forma de evaluar la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados.

La Consulta examinó la cuestión de los efectos a largo plazo derivados del consumo de alimentos genéticamente modificados y tomó nota de que se sabe muy poco acerca de los efectos potenciales a largo plazo de cualquier alimento. En muchos casos, esto se ve complicado además por la amplia variabilidad genética de la población, que hace que algunos individuos tengan mayor predisposición a padecer efectos relacionados con los alimentos.

En este contexto, la Consulta reconoció que para los alimentos genéticamente modificados, la evaluación de la inocuidad previa a la comercialización ya da cierta garantía de que el alimento es tan inocuo como su homólogo convencional. Por consiguiente, se consideró que la posibilidad de que los efectos a largo plazo fueran específicamente atribuibles a los alimentos genéticamente modificados sería sumamente improbable. Además, se reconoció que los estudios epidemiológicos de observación probablemente no podrían distinguir esos efectos de los efectos adversos producidos por los alimentos convencionales. Los estudios experimentales, como los ensayos controlados aleatorizados, si están debidamente diseñados y dirigidos, pueden servir para investigar los efectos a medio y largo plazo de cualquier alimento, inclusive los alimentos modificados genéticamente. Esos estudios pueden ofrecer pruebas adicionales en relación con la inocuidad para el ser humano, pero serían difíciles de realizar. A ese respecto, importa también reconocer la amplia variedad de dietas y componentes alimentarios de un día para otro y un año para otro.

A juicio de la Consulta, actualmente no existían estrategias alternativas que ofrecieran mejores garantías de inocuidad para los alimentos genéticamente modificados que el uso apropiado del concepto de *equivalencia sustancial*. No obstante, se acordó que algunos aspectos de los pasos del proceso de evaluación de la inocuidad podrían perfeccionarse para incorporar las novedades en la tecnología de modificación genética. Las nuevas metodologías, como las técnicas de obtención de perfiles, proporcionan los medios para obtener una comparación analítica más detallada. Sin embargo, se reconoció que era necesario un trabajo de desarrollo mucho más intenso antes de poder validar esos métodos.

## 5. Aspectos nutricionales

### 5.1 Introducción

La diversidad de los alimentos que consume el ser humano ha cambiado enormemente a lo largo de los siglos y ha alterado el equilibrio de nutrientes en la dieta. La mejora de especies vegetales por métodos tradicionales, mutaciones y técnicas de ADN recombinante pueden utilizarse para alterar la calidad nutricional y las características funcionales. Hace treinta años, se utilizaron métodos fitogenéticos tradicionales para identificar y seleccionar plantas de colza carentes de un ácido graso, el ácido erúcico, indeseable desde el punto de vista nutricional. La planta resultante, conocida como canola, producía un aceite con una composición de ácidos grasos más ventajosa. El aceite de canola representa hoy en día una parte considerable de la ingesta diaria de lípidos para los consumidores de la mayoría de los países desarrollados del mundo. Más recientemente, se han utilizado técnicas mutacionales para modificar genéticamente plantas de lino con el fin de producir aceites comestibles en lugar del aceite industrial tradicional, alto en ácido linolénico. La introducción de nuevos alimentos y el interés creciente por los alimentos funcionales también podrían modificar el suministro de alimentos. La disponibilidad de técnicas de ADN recombinante ofrece la oportunidad de elaborar alimentos que contribuyen a mejorar al máximo el estado de salud. La principal diferencia que permiten las técnicas de ADN es la capacidad de introducir distintos perfiles de nutrientes con mayor velocidad y precisión.

La modificación genética de vegetales actualmente cultivados se ha dirigido hacia la mejora agronómica. Los cambios nutricionales pueden tener un impacto más profundo en la salud de la población. Por el momento, no hay en el mercado comercial alimentos derivados de vegetales genéticamente modificados para mejorar las características nutricionales. Sin embargo, se están desarrollando varias plantas cuya composición de nutrientes ha sido alterada mediante técnicas de ADN recombinante. Estas técnicas han sido diseñadas para modificar la composición y las concentraciones de nutrientes o para alterar la funcionalidad de un producto. Cabe citar como ejemplo de esto último unos tubérculos de patata que contienen mayor cantidad de almidón distribuido de modo más uniforme, lo que permite una elaboración más eficiente, menor absorción de grasas y mejor textura. Es probable que en el futuro se desarrolle otras plantas genéticamente modificadas con características nutricionales encaminadas a resolver grandes problemas de salud.

Existen varios ejemplos de plantas modificadas genéticamente a partir de las cuales se producen alimentos concebidos para mejorar la salud y aumentar la funcionalidad de los alimentos. Cabe citar como ejemplo dos variedades de arroz genéticamente modificadas, una que produce betacaroteno y otra en la que se ha reducido la concentración de un compuesto desventajoso para la destilación del sake (glutelina). Otros ejemplos son ciertas semillas oleaginosas en las que se modificó el perfil de ácidos grasos mediante técnicas de mutación tradicionales o mediante técnicas de ADN recombinante. Recientemente se han producido aceites de canola y de soja con menores niveles combinados de ácidos grasos saturados y mayor proporción de ácido oleico, con el fin de reducir los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), factores de riesgo para las afecciones cardiovasculares, aumentando mismo tiempo la funcionalidad del aceite. La Consulta recibió detalles sobre un "arroz dorado", sobre el que se ha informado recientemente, diseñado para mitigar la avitaminosis A, causa de ceguera entre la población de países en desarrollo (Ye *et al.*, 2000). Esos ejemplos ponen de relieve el potencial de los alimentos con perfiles nutricionales modificados para reducir la incidencia de afecciones o enfermedades relacionadas con la nutrición.

## 5.2 Resultados imprevistos: la modificación de un solo nutriente puede provocar otras alteraciones

Las técnicas tradicionales de mejora fitogenética mediante cruces intra e interespecíficos y mutaciones están diseñadas para crear una variación genética en la que el resultado esperado es la selección del genotipo particularmente buscado. Todos los procedimientos de mejora vegetal pueden producir efectos inesperados. El arroz genéticamente modificado bajo en glutelina, creado mediante una técnica de ADN antisentido, supuso una mejora en las proteínas de almacenamiento del arroz para la destilación comercial de sake. La disminución de la concentración de glutelina, no obstante, se vio asociada a un aumento inesperado de los niveles de prolamina. Esto puso de manifiesto que un cambio intencionado en la concentración de cierta proteína puede hacer que otras proteínas se vean afectadas. El cambio de los niveles de prolamina no tuvo efectos en la aplicación industrial, pero podría afectar a la calidad nutricional y el potencial de alergenicidad en caso de que el arroz se utilizase como alimento. Se expusieron otros ejemplos relativos a la soja y el arroz, en los que la soja genéticamente modificada con mayor concentración de lisina mostraba una disminución inesperada del contenido de grasas, y el "arroz dorado" genéticamente modificado diseñado para expresar betacaroteno acumulaba xantofilas de forma imprevista. Se sugirió el uso de promotores específicos de tejidos como medio para limitar el número y el alcance de los efectos inesperados.

En el caso del arroz bajo en glutelina, el cambio en las prolaminas no podía detectarse mediante análisis nutricionales ordinarios como los perfiles de proteínas totales y de aminoácidos. Esto se observó solamente después de la eletroforesis en gel de dodecil sulfato sódico (SDS). El hallazgo inesperado de xantofilas en el arroz genéticamente modificado con mayor concentración de betacaroteno no se habría observado en los análisis nutricionales normales. Esa diferencia se

observó tras realizar análisis por cromatografía líquida de alta presión para detectar carotenoides. Así pues, es importante efectuar los debidos análisis de nutrientes para determinar si se han producido cambios inesperados.

La capacidad para modificar los niveles de nutrientes en las plantas cultivadas mediante prácticas de mejora fitogenética, incluidas las técnicas de ADN recombinante, tiene el potencial de producir cambios de amplio alcance en al menos dos formas: 1) la modificación buscada en los constituyentes vegetales podría modificar el perfil global del nutrientes del producto vegetal, y ese cambio podría afectar al estado nutricional del individuo, y 2) además, las alteraciones inesperadas de los nutrientes también podrían afectar a los perfiles de nutrientes del producto y al estado nutricional de la población. Aunque los distintos componentes de vegetales genéticamente modificados puedan considerarse inocuos por separado, es preciso determinar las repercusiones del cambio en el perfil de nutrientes global. Puesto que los cambios en los nutrientes por separado podrían afectar a cierto número de procesos vegetales y resultados nutricionales, se recomienda que se aliente y facilite la integración de los conocimientos nutricionales y toxicológicos necesarios para la evaluación de los alimentos genéticamente modificados. Debe estudiarse la posibilidad de evaluar las repercusiones potenciales en la salud derivadas de los cambios en el perfil de nutrientes originados por todos los tipos de mejora vegetal.

Entre los ejemplos de técnicas mutacionales para alterar las características nutricionales de las plantas figuran la modificación del aceite de linaza desde un aceite industrial con alto contenido de ácido linolénico hasta un aceite con alto contenido de ácido linoleico parecido al aceite de maíz en su composición de ácidos grasos, y las plantas de soja y canola genéticamente modificadas que se están desarrollando y que producen un aceite con alto contenido de ácido oleico (80-90%) y niveles muy reducidos de ácidos grasos saturados y poliinsaturados.

Será importante determinar si el perfil global de nutrientes de un alimento genéticamente modificado se ha alterado y si las pautas de ingesta en la dieta cambian por la introducción de alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas. La introducción de un cambio nutricional significativo en un alimento puede exigir una evaluación posterior a la comercialización para determinar si se ha alterado la dieta global y en qué medida, antes de poder realizar una evaluación de los efectos en el estado nutricional.

Es importante verificar en qué medida el nutriente modificado está biodisponible y se mantiene estable con el tiempo, la elaboración y el almacenamiento. Por ejemplo, se preguntó en qué medida los carotenoides del arroz genéticamente modificado permanecían estables en las condiciones de almacenamiento habituales de los países en desarrollo.

### **5.3 Metodología para la evaluación nutricional y de la inocuidad**

Cuando se deseen más garantías de inocuidad, quizás sea necesario suplementar los métodos analíticos tradicionalmente utilizados en la evaluación de constituyentes de los alimentos, como proteína total, grasas, cenizas, fibra y micronutrientes, mediante otros análisis encaminados a determinar efectos inesperados y perfiles alterados de nutrientes y de biodisponibilidad que pueden repercutir en la ingesta alimentaria y en la salud.

Debido al potencial de que se produzcan amplios cambios en las concentraciones de nutrientes e interacciones con otros nutrientes y efectos inesperados, en algunos casos puede ser necesario realizar estudios de alimentación en animales para determinar los resultados que se derivan de cambios en los perfiles de nutrientes y en la biodisponibilidad de éstos. Las modificaciones nutricionales que se encuentran dentro del intervalo normal de variación de nutrientes pueden exigir una evaluación menos extensa que las que se encuentran fuera de los intervalos normales.

Los alimentos genéticamente modificados tienen el potencial de mejorar el estado nutricional de los individuos y ofrecer productos con una funcionalidad mejorada para las poblaciones de países desarrollados y en desarrollo. Las cuestiones mas importantes se refieren a los posibles desequilibrios nutricionales y a la introducción de alteraciones inesperadas de nutrientes y otros compuestos. El cambio de las concentraciones de nutrientes en una especie vegetal cultivada particular pueden repercutir en la ingesta alimentaria general. En esos casos, sería importante vigilar los cambios de las concentraciones y la biodisponibilidad de nutrientes en esos alimentos y evaluar su efecto potencial en el estado nutricional y de salud de los consumidores. Sin embargo, la evaluación de los efectos en el estado nutricional de los consumidores es importante para todos los cambios alimentarios significativos y no es específica de la introducción de alimentos genéticamente modificados.

## **6. Aspectos particulares de la inocuidad de los alimentos**

### **6.1 Introducción**

Esta sección se ocupa de cuestiones particulares que a menudo se plantean en relación con la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. Entre ellas figuran el potencial de transferencia de genes desde vegetales genéticamente modificados hasta la microflora intestinal y las células de mamíferos, la inocuidad de los genes de resistencia a antibióticos como marcadores para la selección de plantas genéticamente modificadas y la evaluación de la alergenicidad potencial de los alimentos genéticamente modificados debida a la presencia de nuevos productos génicos en esos alimentos. En el análisis que figura a continuación se evalúan los conocimientos actuales acerca de esas cuestiones y se describen criterios científicos que pueden utilizarse para evaluar los posibles riesgos para la salud.

### **6.2 Transferencia de genes a partir de vegetales genéticamente modificados: mecanismos y consecuencias para la inocuidad de los alimentos**

Como antecedente del análisis que sigue, cabe señalar que todos los alimentos contienen ADN, que es ingerido en cantidades significativas. En el ser humano, la ingesta alimentaria de ARN y ADN es sumamente variable, pero suele encontrarse entre 0,1 g y 1,0 g diarios (Doerfler y Schubbert, 1997). Cualquier preocupación acerca de la presencia de ADN nuevo en un alimento genéticamente modificado consumido en la dieta humana ha de tener en cuenta que ese ADN representaría menos de 1/250.000 de la cantidad total de ADN ingerido. Habida cuenta de ello y de la digestibilidad del ADN alimentario, la probabilidad de transferencia de genes desde vegetales genéticamente modificados hasta las células de mamífero es sumamente reducida. A pesar de todo, es necesario examinar esa posibilidad y las consecuencias de esa transferencia en caso de que se produjera.

La transferencia de ADN vegetal a células microbianas o de mamífero en circunstancias normales de exposición alimentaria exigiría que ocurrieran todos los sucesos siguientes:

- los genes pertinentes en el ADN vegetal habrían de ser liberados, probablemente como fragmentos lineales;
- los genes habrían de sobrevivir a las nucleasas presentes en el vegetal y en el tracto gastrointestinal;
- los genes habrían de competir con el ADN alimentario para la asimilación;
- las células bacterianas o de mamífero receptoras habrían de ser aptas para la transformación y los genes habrían de sobrevivir a sus enzimas de restricción;

- los genes habrían de ser insertados en el ADN huésped en sucesos poco comunes de reparación o recombinación.

Se han realizado numerosos experimentos encaminados a evaluar la posibilidad de transferencia de ADN vegetal a células microbianas y de mamíferos. Hasta la fecha, no se ha informado de que los genes marcadores en el ADN vegetal se transfieran a esas células. Los resultados de experimentos modelo en los que se administraron a ratones por vía oral dosis elevadas de ADN derivado de bacterias indicaron una incorporación manifiesta de los fragmentos de ADN del ensayo a las células bacterianas y de ratón (Schubbert *et al.*, 1998). Esa información contrasta con otras según las cuales no se observó transferencia alguna o sólo con una frecuencia muy baja. La significación de las observaciones de Schubbert *et al.* ha sido seriamente puesta en duda (Beever y Kemp, 2000). Se concluyó que los datos no demuestran que el ADN vegetal pueda ser transferido y mantenido de forma estable en células de mamífero. Además, no hay pruebas de que los genes intactos de plantas puedan ser transferidos a células de mamífero y expresados en ellas.

Debe señalarse que la gran mayoría de las bacterias conocidas no son transformables de modo natural y por el momento no hay pruebas de la transferencia de genes vegetales y la expresión de éstos en bacterias en condiciones naturales. Se han observado transferencias en condiciones de laboratorio, pero sólo si es posible la recombinación homóloga (Nielsen *et al.*, 1998). Cabe señalar que las secuencias génicas insertadas en plantas genéticamente modificadas muestran en muchos casos homología con genes procarióticos. La Consulta conoce el estudio que se está realizando en pollos y ovejas alimentados con maíz genéticamente modificado, y se están ensayando bacterias de la flora normal del tracto gastrointestinal para determinar la incorporación de ADN.

En caso de que se produjera transferencia génica horizontal de una planta genéticamente modificada a bacterias, el gen (por ejemplo, un gen de resistencia a los antibióticos) puede alterar la competencia de la célula receptora. Una reducción en ese sentido puede no ofrecer suficiente presión selectiva para eliminar el gen o el fragmento genético del acervo genético. La presencia de ese ADN en la población celular podría servir entonces como reserva genética para la evolución de la especie receptora.

Los conocimientos disponibles sobre bacterias proceden de bacterias que pueden ser cultivadas y analizadas fácilmente. Las bacterias que no pueden ser ni cultivadas ni identificadas representan una proporción significativa de la microflora existente. Así pues, sin conocimientos sobre esas bacterias, no es posible evaluar la posibilidad, la probabilidad ni las consecuencias de su adquisición de genes o fragmentos de genes.

Las consecuencias de la captación de ADN vegetal por células de mamíferos son diferentes de las de la captación por bacterias, pues los datos existentes indican que ese ADN no se transmite por la línea germinal. No se conoce bien la medida en que las células que contienen ADN exógeno son fagocitadas, como tampoco se sabe a ciencia cierta que el ADN incorporado se mantenga y se replique de forma estable en las células somáticas. Las células de mamífero se verían afectadas de igual modo por la captación de ADN de procedencia exógena, con independencia de su origen.

La consideración más importante en relación con la transferencia génica horizontal es la consecuencia de que un gen se transfiera de una planta genéticamente modificada y se exprese en las células receptoras. Así pues, los datos sobre el posible alcance de esa transferencia se necesitarán como parte de la evaluación de la inocuidad cuando la naturaleza del gen o los genes transferidos sea tal que, de producirse la transferencia, pudieran ocasionarse perjuicios para la salud.

La Consulta tomó nota de que los marcadores de la resistencia a antibióticos utilizados actualmente en plantas genéticamente modificadas ya han sido revisados para conocer su inocuidad (OMS, 1993). No hay pruebas de que los marcadores que se utilizan actualmente supongan un riesgo para la salud del ser humano o los animales domésticos. No obstante, habida cuenta de las variaciones en la frecuencia de transferencia génica que se señalan en los trabajos publicados recientemente, la probabilidad de transferencia y expresión de un gen funcional de resistencia a los

antibióticos a las células receptoras, a pesar de ser remota, no puede soslayarse. Si la célula receptora es sometida a selección por el uso terapéutico del antibiótico, la proliferación de una población de células resistentes a él podría poner en peligro la eficacia del fármaco. Esto pone de relieve las consideraciones más importantes: si ya existen altos niveles de bacterias cultivables resistentes a ese antibiótico, si ese antibiótico es o podría ser clínicamente importante y si existen tratamientos alternativos eficaces.

En cuanto a ciertos genes de resistencia a antibióticos que se utilizan actualmente en plantas genéticamente modificadas, los datos disponibles sugieren que las consecuencias de la transferencia horizontal de genes tiene pocas probabilidades de suponer una amenaza importante para el uso terapéutico actual de los medicamentos respectivos. Con otros genes que confieren resistencia a fármacos importantes para ciertos usos médicos, o a fármacos que tienen pocas alternativas terapéuticas, la posibilidad de transferencia y expresión de esos genes es un riesgo que justifica evitarlos en los genomas de organismos, alimentos e ingredientes alimentarios genéticamente modificados y muy difundidos.

Se dispone de varios métodos para modificar genéticamente un vegetal sin incorporar un agente de resistencia a antibióticos al producto comercial. Esos métodos comprenden la eliminación del gen tras una transferencia génica fructífera, o el uso de otros marcadores para la transformación genética. Si se utilizan otros genes marcadores, también habrían de ser evaluados en relación con su inocuidad. Además, se reconoce que el desarrollo técnico ulterior de esos u otros métodos puede ser necesario para la transformación práctica de ciertas especies vegetales. En el futuro, la Consulta alienta el uso de tecnologías de transformación alternativas, en caso de que estén disponibles y se haya demostrado su inocuidad, que no den lugar a la incorporación de genes de resistencia a antibióticos en alimentos genéticamente modificados. En caso de que fuera preciso seguir desarrollando tecnologías alternativas, habrá que promover decisivamente nuevas investigaciones.

## 6.3 Alergenicidad

### 6.3.1 Introducción

Las alergias alimentarias son reacciones adversas a un alimento o componente alimentario normalmente inocuo que entraña una respuesta anormal del sistema inmunitario a ciertas proteínas del alimento. Las alergias alimentarias verdaderas pueden entrañar varios tipos de respuestas inmunitarias (Sampson y Burks, 1996). El tipo más común de alergia alimentaria está mediado por anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) específicos del alérgeno<sup>3</sup>. Las reacciones mediadas por la IgE se conocen como reacciones de hipersensibilidad inmediata porque los síntomas aparecen entre pocos minutos y unas horas tras la ingestión del alimento responsable. Pueden producirse reacciones mediadas por la IgE a pólenes, esporas de mohos, caspa de animales, venenos de insectos y otros estímulos ambientales, además de a los alimentos. Las reacciones mediadas por la IgE afectan quizá al 10-25% de la población de los países desarrollados (Mekori, 1996), aunque las alergias alimentarias representan una pequeña parte de todas las enfermedades alérgicas. Las alergias alimentarias mediadas por la IgE afectan a menos del 2,5% de la población de los países desarrollados (Anderson, 1996). Los lactantes y los niños menores de 3 años se ven más comúnmente afectados por las alergias alimentarias mediadas por la IgE que los adultos; la prevalencia entre niños menores de 3 años puede ser de hasta el 5-8% (Bock, 1987; Sampson, 1990). Las alergias alimentarias verdaderas también incluyen reacciones mediadas por células en las que intervienen linfocitos sensibilizados ligados a los tejidos en lugar de anticuerpos (Sampson,

<sup>3</sup> La IgE, o inmunoglobulina E, es un anticuerpo proteínico que reconoce a un alérgeno. Circula en la sangre y se fija en la superficie de células particulares (basófilos y células cebadas). Cuando la IgE de la superficie celular se enlaza con el alérgeno, se desencadena la liberación de mediadores químicos que provocan los síntomas asociados a las reacciones alérgicas.

1990). En las reacciones mediadas por células, la aparición de los síntomas tiene lugar más de 8 horas después de la ingestión del alimento responsable. El papel de los alimentos en las reacciones mediadas por células sigue siendo incierto (Burks y Sampson, 1993), aunque la enfermedad celíaca, también conocida como enteropatía de sensibilidad al gluten, afecta a 1 de cada 300 a 3000 individuos en la población, según la región geográfica.

La Comisión del Codex Alimentarius ha adoptado una lista de los alimentos que más comúnmente producen alergias en reacciones mediadas por la IgE en todo el mundo. Entre ellos figuran los cacahuetes, las semillas de soja, la leche, los huevos, el pescado, los crustáceos, el trigo y las nueces. Esos alimentos son responsables de más del 90% de las reacciones alérgicas alimentarias moderadas y graves, aunque un examen amplio de los trabajos publicados ha revelado más de 160 alimentos asociados a reacciones alérgicas esporádicas (Hefle, 1996). Las reacciones alérgicas a frutas y hortalizas frescas, el denominado síndrome de alergia oral, también son bastante comunes (Parker, 1990), pero esos alimentos no están incluidos en la lista de la Comisión del Codex Alimentarius porque los síntomas son típicamente leves y se limitan a la región orofaríngea, y los alérgenos son inestables frente al calor y la digestión. La lista de la Comisión también incluye los cereales que contienen gluten (trigo, cebada, centeno, avena y espelta) y están implicados en la etiología de la enteropatía de sensibilidad al gluten.

Los síntomas de las alergias alimentarias mediadas por la IgE pueden variar desde leves hasta graves o mortales. Cada persona alérgica presenta un umbral diferente en relación con el alimento responsable, pero las personas más sensibles experimentan reacciones cuando se exponen a cantidades ínfimas del alimento. Las reacciones que ponen en peligro la vida suelen entrañar una exposición a dosis más altas del alimento alergénico.

La enteropatía de sensibilidad al gluten es un síndrome de malabsorción caracterizado por emaciación corporal, anemia, diarrea y dolor de huesos, entre otros síntomas. Se desconoce la dosis mínima necesaria para provocar los síntomas de esta enteropatía, pero se piensa que también es muy reducida.

Tanto las alergias alimentarias mediadas por la IgE como la enteropatía de sensibilidad al gluten se tratan con dietas de eliminación de ciertos alimentos. Dado que en ambos casos la dosis umbral es bastante baja, la elaboración de dietas de eliminación seguras y eficaces debe hacerse con sumo cuidado.

Casi todos los alérgenos alimentarios son proteínas, aunque también cabe la posibilidad de que otros componentes alimentarios actúen como haptenos<sup>4</sup>. Del mismo modo, las proteínas de prolamina del trigo, la cebada, el centeno y otros cereales participan en el desencadenamiento de la enteropatía de sensibilidad al gluten. Los cultivos de los que se derivan los alimentos básicos contienen decenas de miles de proteínas diferentes, pero relativamente pocas son alergénicas. La distribución de esas proteínas varía en las distintas partes de la planta y puede verse influenciada por factores ambientales como el clima y la tensión por enfermedades. La mejora vegetal convencional introduce mayor diversidad proteínica en el suministro de alimentos. Sin embargo, las variaciones en la composición de proteínas de nuestras dietas conseguidas mediante las prácticas convencionales de mejora de cultivos apenas han tenido efectos en el potencial alergénico de nuestros principales alimentos. En cambio, la modificación de las preferencias dietéticas puede influir sobremanera en la aparición de alergias alimentarias. Por ejemplo, la alergia al cacahuete es muy común en América del norte y Europa occidental, pero no en otros países donde su consumo es menos frecuente. Del mismo modo, alimentos recientemente introducidos como el kiwi han demostrado ser nuevas fuentes de alérgenos alimentarios. Esas observaciones permiten confiar en que no existe un gran número de alérgenos potenciales en el suministro de alimentos, pero demuestran que a veces se introducen en el mercado nuevos alimentos alergénicos.

---

<sup>4</sup> Los haptenos son pequeñas moléculas que pueden interaccionar con proteínas del organismo o proteínas de los alimentos y hacer que esas proteínas se vuelvan alergénicas.

Habida cuenta de lo anterior, es claramente necesario prestar particular atención a la alergenicidad cuando se evalúe la inocuidad de alimentos producidos por modificación genética.

### **6.3.2 Evaluación de la alergenicidad potencial de proteínas nuevas en los alimentos genéticamente modificados**

En 1996, el Consejo Internacional de Biotecnología de los Alimentos y el Instituto de Alergia e Inmunología del Instituto Internacional de Ciencias de la Vida elaboraron un método basado en un árbol de decisiones (Metcalfe *et al.*, 1996). Esta estrategia de evaluación de las alergias ha sido ampliamente adoptada por la industria de la biotecnología agrícola. Se centra en la procedencia del gen, la homología entre las secuencias de la proteína recién introducida y de alérgenos conocidos, el enlace inmunoquímico de la proteína introducida con la IgE del plasma sanguíneo de individuos con alergias conocidas a la fuente del material genético transferido, y las propiedades físicoquímicas de la proteína introducida (Metcalfe *et al.*, 1996; Taylor, 1997). La estrategia ha sido adaptada por la Consulta para evaluar la alergenicidad de alimentos genéticamente modificados (Fig. 1).

Dado que los alimentos genéticamente modificados suelen contener proteínas nuevas, la evaluación de su inocuidad debe incluir una evaluación de la alergenicidad de esas nuevas proteínas. El actual método del árbol de decisiones requiere el examen de varios parámetros que son comunes a muchos alérgenos alimentarios. Esas características facilitan la identificación de productos génicos potencialmente alergénicos, aunque ningún criterio por sí solo basta para confirmar la alergenicidad o la falta de ésta. Los criterios pertinentes utilizados en el actual árbol de decisiones incluyen los siguientes:

- Origen del material genético transferido: debe adoptarse particular precaución si la fuente de ese material contiene alérgenos conocidos.
- Homología de secuencias: ya se dispone de la secuencia de aminoácidos de muchos alérgenos.
- Inmunorreactividad de la proteína recientemente introducida: si la nueva proteína procede de una fuente alergénica conocida o si su secuencia presenta homologías con un alérgeno conocido, se determina la reactividad de esa nueva proteína con la IgE del plasma sanguíneo de individuos alérgicos apropiados.
- Efecto del pH o de la digestión: la mayoría de los alérgenos son resistentes a la acidez gástrica y a las proteasas digestivas.
- Estabilidad frente al calor o la elaboración: los alérgenos lábiles en alimentos que se cocinan o elaboran de alguna otra forma antes del consumo revisten menos peligro.

Se debatió la conveniencia de incluir otros criterios pertinentes para mejorar la fiabilidad del método del árbol de decisiones en la evaluación de las alergias. Cuando el alimento genéticamente modificado contiene genes seleccionados de fuentes con efectos alergénicos conocidos, debe suponerse que el nuevo producto genético es alergénico a menos que se demuestre lo contrario. El actual método del árbol de decisiones, que propugna la evaluación del enlace de la nueva proteína a la IgE del plasma sanguíneo de individuos alérgicos a la fuente del material genético donante seguida, en caso necesario, por pruebas cutáneas y confrontación oral anónima con alimentos, se consideró apropiado e indispensable. La evaluación de cualquier efecto fortuito en la alergenicidad del material huésped tras una modificación con genes de otras fuentes, sean alergénicas o no, no se consideró necesaria salvo en casos en que pueda predecirse que la modificación genética alteraría de forma significativa el contenido de proteínas del producto huésped.

Cuando el alimento genéticamente modificado contiene genes procedentes de fuentes sin antecedentes de alergenicidad, el actual método del árbol de decisiones se apoya principalmente en comparaciones de la homología de secuencias con alérgenos conocidos y en la estabilidad de la nueva proteína frente a la digestión y la elaboración. Se reconoce ampliamente que por sí solos esos dos criterios pueden ser insuficientes para evaluar la alergenicidad potencial de los alimentos genéticamente modificados que contienen genes de fuentes sin antecedentes de alergenicidad.

El método que se utiliza actualmente para determinar similitudes significativas de secuencias, la comparación de al menos ocho aminoácidos contiguos e idénticos (Metcalfe *et al.*, 1996) ha sido objeto de críticas. Se ha sugerido que lo que habría que hacer es comparar un número más pequeño de aminoácidos contiguos e idénticos, quizás tan sólo cuatro. El uso de una comparación de ocho aminoácidos contiguos e idénticos parece guardar cierta relación con la longitud peptídica mínima para un epitopo de enlace de células T (Metcalfe *et al.*, 1996)<sup>5</sup>. También se reconoce que el método no puede identificar epitopos discontinuos o de configuración que dependen de la estructura terciaria de la proteína (Metcalfe *et al.*, 1996). Sin embargo, la estabilidad de los alérgenos alimentarios frente al tratamiento con calor sugiere que en este caso tienen más importancia los epitopos lineales y continuos. Debe llegarse a un consenso científico internacional sobre el uso de la homología de secuencias en la evaluación de la alergenicidad de los alimentos genéticamente modificados.

El uso de la estabilidad digestiva parece un criterio bastante útil en la evaluación de la alergenicidad de los alimentos genéticamente modificados. Se han utilizado modelos simulados de digestión gástrica e intestinal en mamíferos para evaluar la estabilidad digestiva de alérgenos alimentarios conocidos y proteínas introducidas en alimentos por modificación genética (Astwood *et al.*, 1996). Mientras que la utilidad de ese método es evidente, se necesita llegar a un consenso sobre los protocolos más idóneos para la evaluación de la estabilidad digestiva. Se reconoce que pueden existir proteínas nuevas que sean estables frente a la digestión pero que no se convertirán en alérgenos. Se necesitan pruebas adicionales para evaluar el potencial alergénico de esas proteínas.

Se ha expresado muchas veces la opinión de que sería conveniente elaborar nuevas pruebas para evaluar el potencial alergénico de alimentos que contienen genes de fuentes sin antecedentes de alergenicidad. Hay dos pruebas nuevas que podrían incorporarse con resultados prometedores al criterio del árbol de decisiones.

El nivel y el lugar de expresión de la nueva proteína es un componente importante de la evaluación de la alergenicidad. Las nuevas proteínas que se expresan en cantidades comparativamente reducidas en el alimento tendrían un potencial limitado de sensibilización alérgica. Los principales alérgenos alimentarios suelen ser proteínas importantes en alimentos de consumo comunes. Por consiguiente, deben estudiarse mejor los alimentos genéticamente modificados que contienen cantidades importantes de proteínas nuevas. Las proteínas nuevas que se expresan en partes no comestibles de los vegetales no revisten interés en lo que atañe a las alergias alimentarias.

El examen de la función de la nueva proteína también debe formar parte de la evaluación del potencial alergénico en el árbol de decisiones. Ciertas clases de proteínas son alérgenos bien conocidos. Por ejemplo, las albúminas 2S altas en metionina que contienen las nueces del Brasil, las nueces, las pipas de girasol y los granos de mostaza son importantes alérgenos procedentes de esas fuentes. Así, es preciso estudiar cuidadosamente otras albúminas 2S altas en metionina con el fin de determinar su potencial alergénico. Muchas de las proteínas vegetales relacionadas con patogenias muestran actividad alergénica, con lo que la clase completa de proteínas debería ser cuidadosamente estudiada. Debe lograrse el consenso internacional respecto de una lista de proteínas funcionales

---

<sup>5</sup> Los epitopos son grupos de aminoácidos dentro de las proteínas que pueden unirse a células T (epitopos de células T) o anticuerpos de IgE (epitopos de IgE). Los epitopos pueden ser lineales o de conformación.

con potencial alergénico. Ciertamente también habría que evaluar otras proteínas no incluidas en esa lista, pero ese aspecto podría ser una parte útil de una estrategia global de evaluación.

También se debatió el potencial de uso de modelos animales para la evaluación de la alergenidad de alimentos genéticamente modificados. Por desgracia, actualmente se carece de modelos animales fiables y debidamente validados para evaluar la alergenidad de los alimentos genéticamente modificados, aunque se alientan nuevas investigaciones para el desarrollo de esos modelos.

También se examinaron otros atributos, como el peso molecular y el grado de glucosilación, pero se pensó que no eran lo bastante discriminatorios como para ser de gran utilidad.

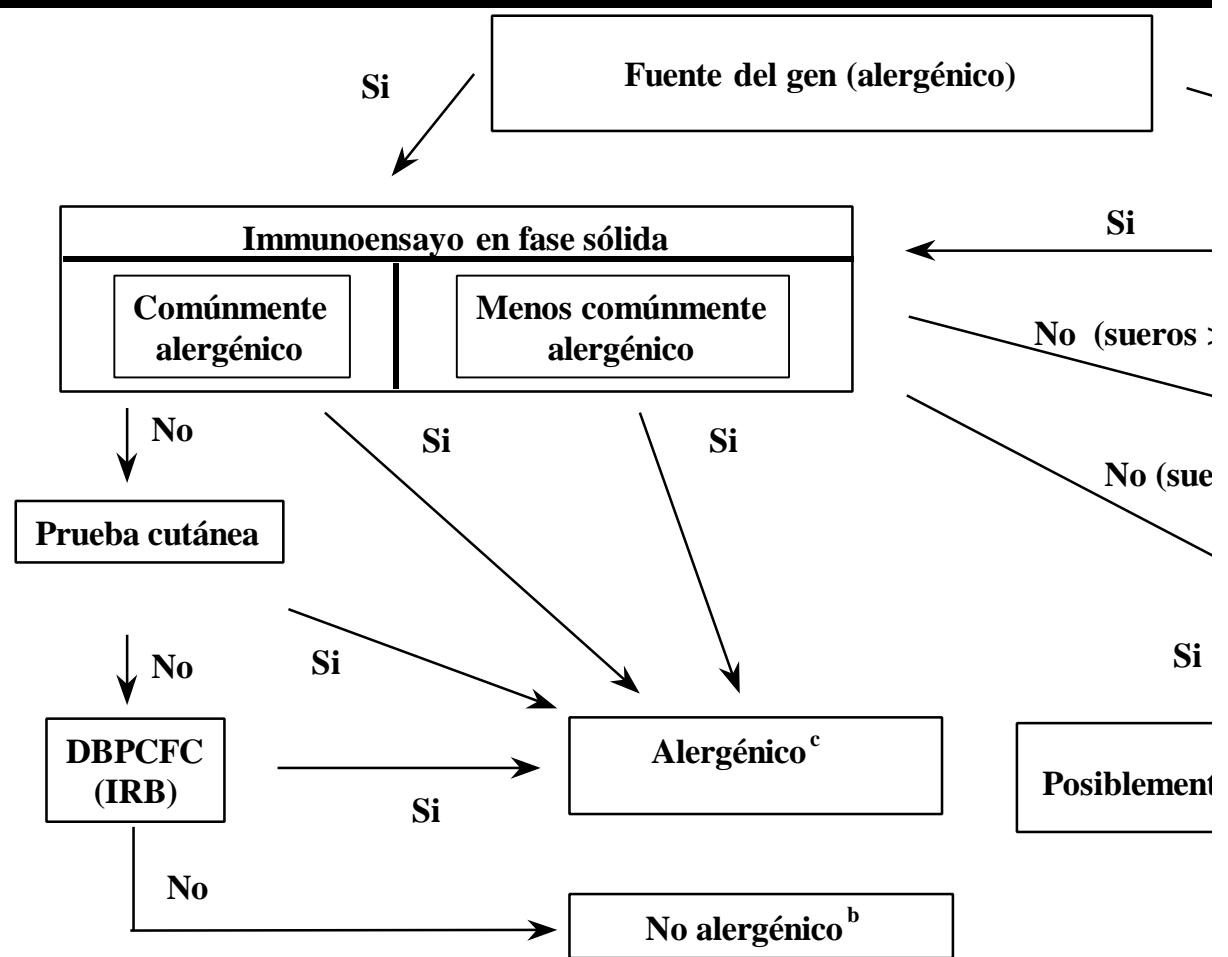
Las proteínas presentes en los alimentos genéticamente modificados también deben ser evaluadas para determinar su posible papel en el desencadenamiento de la enteropatía de sensibilidad al gluten. Es evidente que si se obtiene el gen deseado del trigo, la cebada, el centeno, la avena u otros cereales relacionados, es preciso tener muy en cuenta el posible papel de la nueva proteína en el desencadenamiento de la enteropatía de sensibilidad al gluten. Además, si se efectúan modificaciones genéticas en esos cereales, también debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan efectos fortuitos en las proteínas del gluten. Debe llegarse a un consenso internacional acerca de un método de árbol de decisiones apropiado para evaluar el papel de los alimentos genéticamente modificados y sus proteínas nuevas en la enteropatía de sensibilidad al gluten.

### **6.3.3 Reducción o eliminación de alérgenos mediante la modificación genética**

La modificación genética ofrece la oportunidad de reducir o eliminar los alérgenos proteicos que aparecen de forma natural en ciertos alimentos. Ejemplo de ello es el desarrollo de una variedad de arroz genéticamente modificada mediante tecnología de ADN antisentido, que redujo de forma espectacular las concentraciones del principal alérgeno del arroz (Matsuda *et al.*, 1995). Deben alentarse nuevos trabajos en este sentido.



# Evaluación del potencial alergénico de los alimentos derivados de plantas cuyo genoma ha sido modificada genéticamente





## **Notas de la figura**

- (a) La figura ha sido adaptada a partir del método del árbol de decisiones elaborado por el onsejo Internacional de Biotecnología de los Alimentos y el Instituto de Alergia e Inmunología del Instituto de Ciencias de la Vida (Metcalfe *et al.*, 1996).
- (b) La combinación de pruebas con sujetos humanos alérgicos o suero sanguíneo de esos sujetos ofrecería un alto nivel de confianza de que no se transfirieron alérgenos importantes. La única incertidumbre por resolver sería la probabilidad de que un alérgeno poco importante afectase a un pequeño porcentaje de la población alérgica al material de partida.
- (c) Todo resultado positivo obtenido en pruebas en sujetos humanos alérgicos o plasma sanguíneo obtenido de ellos daría un alto nivel de confianza de que la nueva proteína era un alérgeno potencial. Los alimentos que contuvieran esas proteínas nuevas habrían de ser etiquetados para proteger a los consumidores alérgicos.
- (d) Una proteína nueva sin similitudes de secuencia con alérgenos conocidos u obtenida de una fuente menos comúnmente alergénica sin pruebas de unión a IgE del suero de unos cuantos individuos alérgicos (<5) pero que sea estable frente a la digestión y la elaboración debe ser considerada potencialmente alergénica. Sería necesaria una nueva evaluación para resolver esa incertidumbre. La naturaleza de las pruebas se determinaría caso por caso.
- (e) Una nueva proteína sin analogías de secuencia con alérgenos conocidos y que no fuera estable frente a la digestión y la elaboración no daría pruebas de alergenicidad. Del mismo modo, una nueva proteína expresada por un gen obtenido de una fuente menos comúnmente alergénica y de la que se hubiera demostrado que no se ligaba a la IgE del suero sanguíneo de un número reducido de individuos alérgicos (>5 pero <14) no da pruebas de alergenicidad. En esos casos pueden incluirse pruebas de estabilidad. No obstante, el nivel de confianza basado en sólo dos criterios de decisión es modesto. La Consulta sugirió que se tuviesen en cuenta también otros criterios, como el nivel de expresión de la proteína nueva.

## **7. Conclusiones**

1. La Consulta acordó que la evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados exige un método integrado y gradual, caso por caso, que puede ser apoyado por una serie estructurada de preguntas. El criterio comparativo centrado en la determinación de similitudes y diferencias entre el alimento genéticamente modificado y su homólogo convencional contribuye a definir cuestiones potenciales en materia nutricional y de inocuidad y se considera la estrategia más apropiada para la evaluación nutricional y de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados.

2. A juicio de la Consulta, actualmente no existen estrategias alternativas que ofrezcan mayores garantías de inocuidad para los alimentos genéticamente modificados que el uso apropiado del concepto de *equivalencia sustancial*. Sin embargo, se acordó que algunos aspectos de los pasos del proceso de evaluación de la inocuidad podrían mejorarse para incorporar las novedades que vayan surgiendo en la tecnología de modificación genética. El concepto de *equivalencia sustancial* se elaboró como método práctico para la evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. Debería considerarse un paso clave en el proceso de evaluación de la inocuidad, aunque no se trata de una evaluación de la inocuidad en sí mismo; no caracteriza el riesgo, sino que se utiliza para reestructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento genéticamente modificado en relación con un homólogo convencional. La Consulta concluyó que la aplicación del concepto de *equivalencia sustancial* contribuye a conseguir un marco sólido de evaluación de la inocuidad. La Consulta se manifestó satisfecha con el criterio utilizado para evaluar la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados que han sido autorizados para su uso comercial.

3. La Consulta acordó además que la evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados exige métodos para detectar y evaluar las repercusiones de los efectos fortuitos, como la adquisición de nuevos caracteres o la pérdida de caracteres existentes. La aparición potencial de efectos fortuitos no es exclusiva de la aplicación de técnicas de ADN recombinante, sino que es también un fenómeno común en la mejora vegetal por métodos convencionales. Los criterios actuales para detectar efectos fortuitos se basan parcialmente en el análisis de componentes particulares (método dirigido). A fin de aumentar la probabilidad de detectar efectos fortuitos, las técnicas de obtención de perfiles se consideran alternativas potencialmente útiles (método no dirigido). Para evaluar la pertinencia biológica y de inocuidad de un efecto fortuito, la planta genéticamente modificada debe compararse en primer lugar con otras variedades convencionales y los datos sobre ella deben compararse con los datos publicados. Si las diferencias superan a las variaciones naturales, se necesita una evaluación nutricional y toxicológica. Ello puede exigir una evaluación de componentes específicos del alimento genéticamente modificado o del alimento entero.

4. La Consulta examinó la cuestión de los efectos a largo plazo derivados del consumo de alimentos genéticamente modificados y observó que se conoce muy poco sobre los efectos potenciales a largo plazo de cualquier alimento. En muchos casos, ello se ve complicado además por la amplia variabilidad genética de la población, que hace que algunos individuos tengan mayor predisposición a sufrir efectos relacionados con los alimentos. A ese respecto, la Consulta reconoció que en el caso de los alimentos genéticamente modificados, la evaluación de la inocuidad previa a la comercialización ya da garantías de que el alimento es tan seguro como su homólogo convencional. Por consiguiente, se consideró que la posibilidad de que los efectos a largo plazo fueran específicamente atribuibles a los alimentos genéticamente modificados sería muy improbable. Además, se reconoció que sería poco probable que los estudios epidemiológicos de observación pudiesen distinguir esos efectos de los producidos por los alimentos convencionales. Podría recurrirse a estudios experimentales, como ensayos

controlados aleatorizados, debidamente diseñados y ejecutados, para investigar los efectos a medio y largo plazo de cualquier alimento, inclusive los genéticamente modificados. Esos estudios podrían proporcionar otras pruebas de la inocuidad para el ser humano, pero serían difíciles de realizar. A ese respecto, también es importante reconocer la amplia variación en las dietas y en los componentes de la dieta de un día para otro y un año para otro.

5. La Consulta reconoció que los alimentos genéticamente modificados con efectos nutricionales intencionados pueden ofrecer productos mejores para los países desarrollados y en desarrollo. El cambio de las concentraciones de nutrientes en una planta cultivada en particular puede repercutir en la ingesta alimentaria global. En esos casos, es importante determinar las alteraciones en el contenido de nutrientes y su biodisponibilidad, así como su estabilidad frente al tiempo, la elaboración y el almacenamiento, y vigilar los cambios en las pautas alimentarias de resultas de la introducción del alimento genéticamente modificado y evaluar su efecto potencial en el estado nutricional y de salud de los consumidores. No obstante, la evaluación de las repercusiones en el estado nutricional de los consumidores es importante para todos los cambios alimentarios significativos y no es específica de la introducción de alimentos genéticamente modificados.

6. La Consulta acordó que si un alimento genéticamente modificado contiene el producto de un gen de una fuente con efectos alergénicos conocidos, debe suponerse que ese producto es alergénico a menos que se demuestre lo contrario. La transferencia de genes desde alimentos comúnmente alergénicos debe ser desalentada, a menos que pueda documentarse que el gen transferido no codifica para un alérgeno. Las proteínas nuevas introducidas en alimentos genéticamente modificados deben ser evaluadas en relación con su alergenidad sobre la base del árbol de decisiones que aparece en la figura 1. Deben estudiarse otros criterios para su inclusión en el método del árbol de decisiones cuando no se sepa que la fuente de material genético es alergénica. El nivel y lugar de expresión de la nueva proteína y las propiedades funcionales de ésta serían dos de esos criterios.

7. La Consulta consideró que la posibilidad de transferencia horizontal de genes desde plantas y productos vegetales consumidos como alimentos hasta la flora intestinal o las células humanas es remota, pero señaló que no puede soslayarse por completo. La consideración más importante en relación con la transferencia génica horizontal es la consecuencia de que un gen sea transferido y expresado en las células transformadas. Un ejemplo importante es la transferencia de genes de resistencia antimicrobiana, si se produjera, desde alimentos genéticamente modificados hasta la flora intestinal. Para la evaluación de las consecuencias de la transferencia y expresión de ese gen en las células transformadas, sería necesario considerar la importancia clínica y veterinaria del antibiótico de que se trate, los niveles de resistencia natural y la disponibilidad de tratamientos alternativos eficaces. En el caso de los genes que confieren resistencia a fármacos importantes para el uso médico, la posibilidad de transferencia y expresión de esos genes es un riesgo que justifica evitarlos en el genoma de plantas genéticamente modificadas y muy difundidas. La Consulta tomó nota además de que los marcadores de la resistencia a antibióticos comúnmente utilizados en plantas genéticamente modificadas han sido estudiados previamente para conocer su inocuidad. Concluyó que no existen pruebas de que los marcadores que se utilizan actualmente supongan un riesgo sanitario para el ser humano o los animales domésticos.

## **8. Recomendaciones**

1. Aunque se han señalado las limitaciones de la metodología de estudio en animales cuando se trata de alimentos enteros, la Consulta consideró que en casos particulares las pruebas en animales pueden resultar útiles. Se recomienda que se emprendan nuevas investigaciones y labores de normalización en esta esfera.
2. Los métodos de detección de efectos fortuitos basados en el análisis de componentes particulares podrían complementarse con otras estrategias, como técnicas de obtención de perfiles. Esas técnicas están actualmente en fase de desarrollo; se recomienda que prosiga esa labor y que las técnicas sean validadas. Esto revestirá particular importancia en el caso de las modificaciones genéticas más complejas, por ejemplo las que entrañen transferencias génicas múltiples entre especies.
3. Será importante vigilar los cambios en niveles de nutrientes en alimentos procedentes de vegetales obtenidos por métodos convencionales y por modificación genética, y evaluar sus respectivas repercusiones en el estado nutricional de la población. Varios productos alimentarios futuros con determinadas alteraciones nutricionales serán especialmente pertinentes para las necesidades de los países en desarrollo, por lo que debe intentarse mejorar la difusión de metodologías apropiadas y el aumento de la capacidad en el mundo en desarrollo.
4. Se recomienda alentar y favorecer la integración de los conocimientos nutricionales y toxicológicos necesarios para la evaluación de alimentos genéticamente modificados. Esto facilitará la labor de investigación y desarrollo en la esfera de la modificación genética de vegetales y llevará a una definición temprana de cuestiones pertinentes de inocuidad y nutrición.
5. La Consulta alienta el uso de otras tecnologías de transformación, si están disponibles y su seguridad está demostrada, que no den lugar a genes de resistencia a antibióticos en alimentos genéticamente modificados. Si se necesita mayor desarrollo de tecnología, deben alentarse firmemente nuevas investigaciones.
6. Se recomienda que se elaboren documentos de consenso para facilitar la aplicación uniforme del concepto de *equivalencia sustancial*. Entre ellos deben figurar directrices para el diseño apropiado de ensayos sobre el terreno y el uso de métodos estadísticos apropiados para generar y analizar datos comparativos sobre vegetales genéticamente modificados y sus homólogos convencionales.
7. Debe mejorarse la comunicación de los principios que intervienen en la evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. La Consulta concluyó que el mensaje clave que debe transmitirse es que la *equivalencia sustancial* es un concepto utilizado para determinar las similitudes y las diferencias entre el alimento genéticamente modificado y un comparador con antecedentes de uso alimentario sin riesgo, lo que a su vez orienta el proceso de evaluación de la inocuidad.
8. Debe alentarse a la OMS y la FAO para que organicen una consulta de expertos sobre la evaluación de la alergenicidad de alimentos genéticamente modificados y las nuevas proteínas que contiene. La Consulta debería centrarse en la elaboración de un mejor método basado en el árbol de decisiones para la evaluación de la alergenicidad de alimentos genéticamente modificados y sobre la normalización/validación de criterios particulares, como métodos óptimos para la evaluación de la estabilidad digestiva.
9. La Consulta definió las siguientes cuestiones complementarias que deben abordarse en futuras reuniones consultivas de la FAO y la OMS:

- Evaluación de la inocuidad particularmente en relación con los microorganismos genéticamente modificados
- Evaluación de la inocuidad particularmente en relación con los animales genéticamente modificados (inclusive peces)
- Evaluación de la inocuidad de alimentos funcionales, inclusive los aspectos nutricionales de los alimentos genéticamente modificados
- Mejores tecnologías para el estudio de la inocuidad de alimentos enteros
- Uso de genes de resistencia a los antibióticos en vegetales y microorganismos para la producción de alimentos en relación con posibles problemas médicos.

## **9. Bibliografía**

1. Anderson, J. A. (1996): Allergic reactions to foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 36, S19-S38.
2. Astwood, J. D., Leach, J. N. y Fuchs, R. L. (1996): Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nature Biotechnology* 14, 1269-1273.
3. Beever, D. E. y Kemp, C. F. (2000): Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. *Nutrition Abstracts Reviews, series B Livestock Feeds and Feeding* 70(3), 175-182.
4. Bock, S. A. (1987): Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Paediatrics* 79, 683-688.
5. Burks, A. W. y Sampson, H. (1993): Food allergies in children. *Current Problems in Paediatrics* 23, 230-252.
6. Comisión de las Comunidades Europeas (1997): Recomendación relativa a los aspectos científicos y a la presentación de la información necesaria para secundar las solicitudes de puesta en el mercado de nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, L253/1-36.
7. Doerfler, W. y Schubbert, R. (1997): Fremde DNA im Säugersystem. *Deutsches Ärzteblatt* 94, 51-52.
8. FAO (1996): Biotechnology and food safety. Report of a joint FAO/WHO consultation. Estudios FAO: Alimentación y nutrición, nº 61, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma.
9. Hefle, S. L., Nordlee, J. A. y Taylor, S. L. (1996): Allergenic foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 36, S69-S89.
10. ILSI (1996): The safety assessment of novel foods: Guidelines prepared by ILSI Europe Novel Food Task Force. Instituto Internacional de Ciencias de la Vida, División Europea, Bruselas.
11. Matsuda (1995): Rice allergenic protein and molecular-genetic approach for hypoallergenic rice. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 60, 1215-1221.
12. Mekori, Y. A. (1996): Introduction to allergic disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 36, S1-S18.
13. Metcalfe, D. D., Astwood, J. D., Townsend, R., Sampson, H. A., Taylor, S. L. y Fuchs, R. L. (1996): Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 36, S165-S186.
14. Nielsen, K. M. (1998), Bones, A. M., Smalla K., y van Elsas, J.D. (1998): Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria - a rare event? *FEMS Microbiology Reviews* 22 79-103.
15. OCDE (1993): Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, Concepts and principles. Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos, París.
16. OCDE (1996): Food Safety Evaluation. Informe de un taller celebrado en Oxford, Reino Unido, 12-15 de septiembre de 1994. ISBN 92-64-14867-1.
17. OMS (1987): Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, Criterios de Salud Ambiental, nº 70. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.

18. OMS (1991): Estrategias para evaluar la inocuidad de los alimentos producidos por biotecnología. Informe de una reunión consultiva mixta FAO/OMS. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
19. OMS (1993): Health aspects of marker genes in genetically modified plants. Informe de un taller de la OMS, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
20. OMS (1995): Application of the principle of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. Informe de un taller de la OMS, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
21. Parker, S. L., Leznoff, A., Sussman, G. L., Tarlo, S. M. y Krondl, M. (1990): Characteristics of patients with food-related complaints. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 86, 503-511.
22. Sampson, H. A. (1990): Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 11, 701-706.
23. Sampson, H. A. (1990): Food Allergy. *Current Opinion in Immunology* 2, 542-547.
24. Sampson, H. A. y Burkes, A. W. (1996): Mechanisms of food allergy. *Annual Review of Nutrition* 16, 161-177.
25. Schilter, B., Holzhäuser, D., Cavin, C. y Huggett, A. C. (1996): An integrated in vivo and in vitro strategy to improve food safety evaluation. *Trends in Fd. Sci. Technol.* 7, 327-332.
26. SCF (1997): Opiniones sobre la evaluación de los nuevos alimentos expresadas el 7 de junio de 1996 y del 12 al 23 de diciembre de 1996. Comisión Europea, DGIII/5915/97, Bruselas.
27. Schubert, R., Hohlweg, U., Renz, D. and Doerfler, W. (1998). Sobre el destino de fate of orally ingested foreign DNA in mice: chromosomal association and placental transfer to the fetus. *Mol. Gen. Genet.* 259(6) 569-576.
28. Taylor, S. L. (1997): Food from genetically modified organisms and potential for food allergy. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 4:121-126.
29. UK ACNFP (1995): Advisory Committee on Novel Foods and Processes, Annual Report for 1994. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentos, Londres.
30. Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P., and Potrykus, I.: Engineering the Provitamin A( $\beta$ -carotene) Biosynthetic Pathway into(Carotenoid-Free) Rice Endosperm, *Science* 287, 303-305.

## Anexo 1: Lista de participantes

### Expertos

**CHASSY, Bruce M.**, Head, Department of Food Science and Human Nutrition, UIUC, 905 S. Goodwin, 260 Bevier Hall, Urbana, Illinois 61801, U.S.A. Tel: +1 217 244 4497, Fax: +1 217 244 2455, E-mail: b-chassy@uiuc.edu

**EWEN, Stanley W. B.**, Senior Lecturer, Department of Pathology, University of Aberdeen, Medical school, Foresterhill, Aberdeen, AB25 2ZD, Scotland. Tel: +44 1224 681 818 Ext. (5) 52845, Fax: +44 1224 663 002, E-mail: s.w.b.ewen@abdn.ac.uk

**GODA, Yukihiro**, Section Chief, Division of Foods, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, Japan. Tel: +81 3 3700 9397 (Direct), Fax: +81 3 3707 6950, E-mail: goda@nihs.go.jp

**HADDADIN, Malik**, Professor of Food Science, University of Jordan, Department of Nutrition and Food Technology, Jordan. Tel: +962 6 535 5000, Ext. 2676, Fax: +962 6 562 0641, E-mail: aborob\_75@yahoo.com

**KUIPER, Harry A.**<sup>6</sup>, Head, Department of Food Safety and Health RIKILT Wageningen-UR, PO Box 230, NL-6700 AE Wageningen, The Netherlands. Tel: + 31 317 475 463, Fax: +31 317 417 717, E-mail: h.a.kuiper@rikilt.wag-ur.nl (Chairperson)

**MARYANSKI, James**, Biotechnology Coordinator, Center for Food Safety & Applied Nutrition, Food and Drug Administration, 200 C Street, SW – HFS-13, Washington, DC 20204, U.S.A. Tel: +1 202 205 4359, Fax: +1 202 401 2839, E-mail: james.maryanski@cfsan.fda.gov (Rapporteur)

**MUNRO, Ian**, Professor, Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Canada. Tel: +1 905 542 2900, Fax: +1 905 542 1011, E-mail: imunro@cantox.com

**NUTTI, Marília Regini**, Director, National Research Center for Food Technology, Brazilian Agricultural Research Corporation (EMBRAPA), Av. das Américas 29501, 23020-470 Guaratiba, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel: +55 21 410 1350, Fax: 55 21 410 1090, E-mail: marilia@ctaa.embrapa.br (Vice-chairperson)

**PEDERSEN, Jan**<sup>7</sup>, Danish Veterinary and Food Administration, Institute of Food Safety and Toxicology, Division of Biochemical and Molecular Toxicology, Mørkhøj Bygade 19, 2860 Søborg, Denmark. Tel: +45 3395 6610, Fax: +45 3395 6001, E-mail: jp@fdiir.dk

<sup>6</sup> autor del tema 5

<sup>7</sup> autor del tema 2

**SCOTT, Fraser**, Senior Scientist, Ottawa Hospital Research Institute; Associate Professor, Department of Medicine and Department of Biochemistry, Microbiology and Immunology, University of Ottawa, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario, K1H 8L6 Canada. Tel: +1 613 737 8929, Fax: +1 613 739 6189, E-mail: fscott@ottawahospital.on.ca

**THOMSON, Jennifer**<sup>8</sup>, Professor and Head of the Department of Microbiology, University of Cape Town, PB Rondebosch 7701, South Africa. Tel: +27 21 650 3269, Fax: +27 21 689 7573, E-mail: Jat@molbiol.uct.ac.za(Vice-rapporteur)

**VAVASOUR, Elizabeth, J.**, Chemical Health Hazard Assessment Division, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Protection Branch, Health Canada, Sir Frederick Banting Building, P.L. 2204D1, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario, K1A 0L2 Canada. Tel: +1 613 957 1680, Fax: +1 613 957 1688, E-mail: elizabeth\_vavasour@hc-sc.gc.ca

**YANG, Xiaoguang**, Professor, Institute of Nutrition and Food Hygiene, Chinese Academy of Preventive Medicine, 29 Nan Wei Road, Beijing 100050 P.R. China. Tel: +86 10 6317 1734(o), Fax: +86 10 6301 1875, E-mail: xgyang@public2.east.cn.net

### **Observadores de organizaciones internacionales**

**KEARNS, Peter**, Administrator, OECD, ENV/EHS, 2, rue André Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France. Tel: +33 1 4524 1677, Fax: +33 1 4524 1675, E-mail: Peter.Kearns@OECD.ORG

**GALLOWAY-MCLEAN**, Kirsty, Biosafety/Scientific & Technical Information Officer of the Convention on Biological Diversity, 393 St-Jacques, Suite 300, Montréal, Québec, H2Y 1N9, Canada. Tel: +1 514 287 7039, Fax: +1 514 288 6588, E-mail: kirsty.mclean@biodiv.org

**LANTIN, Manuel**, Science Adviser, Consultative Group on International Agricultural Research (CGIAR), 1818H Street NW, Washington DC 20433, U.S.A. Tel: +1 202 473 8912, Fax: +1 202 473 8110, E-mail: mlantin@cgiar.org

**STANTON, Gretchen**, Counsellor, Agriculture and Commodities Division, World Trade Organization (WTO/OMC), Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 739 5086, Fax: +41 22 739 5760, Email: gretchen.stanton@wto.org

### **Presidente del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos**

**YOSHIKURA, Hiroshi**, Food Sanitation Division, Environmental Health Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8045, Japan. Tel: +81 3 3595 2252, Fax: +81 3 3595 2251, Email: codexj@mhw.go.jp

---

<sup>8</sup> autor del tema 11

## **Secretaría**

### **1) Autores de los documentos de trabajo (consultores de la FAO/OMS)**

**BRUNNER, Eric<sup>9</sup>,** Senior lecturer in epidemiology, Dept. of Epidemiology & Public Health, University College, London, United Kingdom. Tel: +44 20 7679 1689/1267, Fax: +44 20 7813 0242/0280, E-mail: e.brunner@ucl.ac.uk

**DOWNEY, Keith<sup>10</sup>,** CanoGlobe Consulting, 23 Simpson Crescent, Saskatoon, Saskatchewan S7H 3C5, Canada. Tel: +1 306 956 7298, Fax: +1 306 956 7247, E-mail: downeyk@em.agr.ca

**ENGEL, Karl-Heinz<sup>11</sup>,** Technische Universität München, Lehrstuhl für Allgemeine Lebensmitteltechnologie, Am Forum 2, D-85350 Freising Weihenstephan, Germany. Tel: +49 8161 714 250, Fax: +49 8161 714 249, E-mail: k.h.engel@lrz.tu-muenchen.de

**KUBO, Tomoaki<sup>12</sup>,** President & CEO, Orynova K.K., 700 Higashibara, Toyoda-cho, Iwata-gun, Shizuoka, 438-0802, Japan. Tel: +81 538 32 7111, Fax: +81 538 32 8700, E-mail: Tomoaki.Kubo@orynova.co.jp

**OW, David<sup>13</sup>,** Plant Gene Expression Center, 800 Buchanan Street, USDA-ARS, Albany, CA, 94710 U.S.A. Tel: +1 510 559 5909, Fax: +1 510 559 5678, E-mail: Ow@pgec.ars.usda.gov

**AL-BABILI, Salim<sup>14</sup>,** University of Freiburg, Freiburg, Germany. Tel: +49 761 203 2529, Fax: +49 761 203 2675, E-mail: albabili@uni-freiburg.de

**TAYLOR, Steve<sup>15</sup>,** Professor and Head, Department of Food Science and Technology, University of Nebraska, 143 Food Industry Complex, East Campus, PO Box 830919, Lincoln, NE 68583-0919, U.S.A. Tel: +1 402 472 2833, Fax: +1 402 472 1693, E-mail: staylor2@unl.edu

**TOMLINSON, Nick<sup>16</sup>,** Food Standards Agency, Ergon House c/o Nobel House, 17 Smith Square, London SW1P 3JR, United Kingdom. Tel: +44 171 238 6377, Fax: +44 171 238 6382, E-mail: nick.tomlinson@foodstandards.gsi.gov.uk

**WALKER, Ronald<sup>17</sup>,** 44 Ash Hill Road, Ash, Aldershot, GU12 6AB, United Kingdom. Tel: +44 1252 329 607, E-mail: r.walker@surrey.ac.uk

---

<sup>9</sup> autor del tema 3

<sup>10</sup> autor del tema 8

<sup>11</sup> autor del tema 4

<sup>12</sup> autor del tema 10

<sup>13</sup> autor del tema 12

<sup>14</sup> autor del tema 9

<sup>15</sup> autor del tema 13

<sup>16</sup> autor del tema 1

<sup>17</sup> autor del tema 6

## 2) Secretaría de la FAO/WHO

**BOUTRIF, Ezzeddine**, Officer-in-Charge, Food Quality and Standards Service, Food and Nutrition Division, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy. Tel: +39 06 570 56156, Fax: +39 06 570 54593, E-mail: ezzeddine.boutrif@fao.org

**SCHLUNDT, Jørgen**, Coordinator, Programme of Food Safety, WHO, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Tel: +41 22 791 3445, Fax: +41 22 791 4807, E-mail: schlundtj@who.ch

**JONAS, David**, Consultant, Wayborough Bungalow, Wayborough Hill, Minster, Ramsgate CT12 4HR, United Kingdom. Tel: +41 1843 821 745, Fax: +41 1843 822 566, E-mail: DavidJonas1@compuserve.com (WHO Consultant)

**TABATA, Makoto**, Food Standards Officer, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Nutrition Division, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy. Tel: +39 06 570 54796, Fax: +39 06 570 54593, E-mail: makoto.tabata@fao.org (FAO Joint Secretary)

**SAHARA, Yasuyuki**, Scientist, Programme of Food Safety, WHO, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Tel: +41 22 791 4324, Fax: +41 22 791 4807, E-mail: saharay@who.ch (WHO Joint Secretary)

**WEISELL, Robert**, Nutrition Officer, Nutrition Planning, Assessment and Evaluation Service, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy. Tel: +39 06 570 53982, Fax: +39 06 570 54593, E-mail: robert.weisell@fao.org

**JERMINI, Marco**, Food Safety Regional Adviser, WHO Regional Office for Europe, European Centre for Environment and Health (ECEH), Rome Division, Via Francesco Crispi, 10, I-00187 Rome, Italy. Tel: +39 06487 7525, Fax: +39 06 487 7599, E-mail: maj@who.it

## Anexo 2: Lista de documentos <sup>18</sup>

Biotech 00/01	Provisional Agenda and Timetable
Biotech 00/02	Provisional Annotated Agenda
Biotech 00/03	Topic 1: The Concept of Substantial Equivalence, its Historical Development and Current Use
Biotech 00/04	Topic 2: Application of Substantial Equivalence; Data Collection and Analysis
Biotech 00/05	Topic 3: Limitations of Substantial Equivalence Regarding the Assessment of Foods Derived from Biotechnology
Biotech 00/06	Topic 4: Unpredictable Effect of Genetic Modification
Biotech 00/07	Topic 5: Profiling Techniques to Identify Differences between Foods Derived from Biotechnology and their Counterparts
Biotech 00/08	Topic 6: Safety Testing of Food Additives and Contaminants and the Long Term Evaluation of Foods Produced by Biotechnology
Biotech 00/09	Topic 7: Nutritional Implication of Biotechnology (Not available)
Biotech 00/10	Topic 8: Evaluation of Foods with Altered Major Components
Biotech 00/11	Topic 9: Evaluation of Foods that have been Nutritionally Enhanced by Biotechnology
Biotech 00/12	Topic 10: Potential of Foods from which Unfavourable Components have been Removed.
Biotech 00/13	Topic 11: Gene Transfer: Mechanisms and Food Safety Risks
Biotech 00/14	Topic 12: Marker Genes
Biotech 00/15	Topic 13: Allergenicity

---

<sup>18</sup> <sup>6</sup>Los documentos de trabajo se encuentran (en inglés solamente) en los siguientes sitios web de la FAO y la OMS:

OMS: <http://www.who.int/fsf>

FAO: <http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/ECONOMIC/ESN/biotech.htm>

## **Anexo 3: Respuestas a las preguntas planteadas por el Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex**

### **1) ¿Qué principios científicos dominantes deben aplicarse en la evaluación de la inocuidad y de los aspectos nutricionales?**

La experiencia adquirida en todo el mundo ha llevado la determinación de varios principios científicos comunes que se aplican actualmente en la evaluación nutricional y de la inocuidad.

El actual suministro de alimentos tiene una larga historia de uso sin riesgo, aunque algunos alimentos no son inocuos para algunos individuos y muchos alimentos contienen sustancias que plantearían problemas de salud si sus concentraciones superasen los niveles aceptados. La mayoría de los alimentos obtenidos mediante técnicas de ADN recombinante proceden de cultivos tradicionales que por lo general han sido modificados para exhibir uno o varios caracteres bien definidos. El conocimiento y la experiencia adquiridos en el uso de cultivos tradicionales es un componente importante en la evaluación de la inocuidad de alimentos derivados de esas plantas.

La evaluación de la inocuidad de alimentos enteros y muchos ingredientes complejos de los alimentos exige utilizar un método diferente de la estrategia empleada para evaluar la inocuidad de sustancias químicas únicas y bien definidas, como aditivos alimentarios, plaguicidas y contaminantes. En los alimentos enteros se procede caso por caso, basándose en una evaluación de datos e información multidisciplinarios que se obtienen, cuando proceda, aunque no exclusivamente, de las propiedades agronómicas, genéticas, de biología molecular, nutricionales, toxicológicas y químicas. Las pruebas toxicológicas en animales no se utilizan de forma sistemática, pero si se consideran necesarias a tenor de una evaluación de los datos y la información disponibles, deben estar diseñadas para abordar cuestiones particulares.

Las siguientes cuestiones son algunos de los puntos principales que se examinan en la evaluación: el nuevo gen, la nueva proteína y otros componentes del alimento, teniendo en cuenta tanto los cambios intencionados como los cambios fortuitos en el alimento, y los pasos para reducir la probabilidad de que aparezcan efectos adversos e imprevistos . En casos particulares, pueden evaluarse otros efectos (como la resistencia a antibióticos).

Los alimentos genéticamente modificados y los alimentos convencionales tienen en común muchas características y, en muchos casos, el nuevo alimento o ingrediente alimentario será equivalente desde el punto de vista nutricional a su homólogo convencional.

A los métodos analíticos que se aplican tradicionalmente en la evaluación de constituyentes alimentarios, como el contenido total de proteína, grasas, cenizas, fibra y micronutrientes, puede ser necesario sumar otros análisis utilizando métodos de obtención de perfiles para determinar efectos imprevistos y perfiles de nutrientes alterados que pueden repercutir en la ingesta alimentaria y la salud.

Dado el potencial de cambios importantes en las concentraciones de nutrientes, de interacciones con otros nutrientes y de efectos imprevistos, en algunos casos puede ser necesario realizar pruebas de alimentación en animales para determinar qué resultados se derivan de los cambios en los perfiles de nutrientes y la biodisponibilidad de éstos. Las modificaciones nutricionales que se encuentren dentro de los intervalos normales de variación de nutrientes pueden exigir una evaluación menos amplia que los que se encuentran fuera de los intervalos normales.

Deben obtenerse datos e información de cantidad y calidad suficientes para poderlos someter a una revisión científica por homólogos. La evaluación de la inocuidad está concebida para identificar información sobre la naturaleza y la gravedad de cualquier posible riesgo, con el fin de definir métodos de gestión apropiados.

En conclusión, la evaluación de la inocuidad de alimentos e ingredientes alimentarios obtenidos mediante técnicas de ADN recombinante no exige nuevos principios científicos o tecnología. Para la evaluación de la inocuidad y la comestibilidad de los alimentos genéticamente modificados deben aplicarse principios análogos a los que se aplican a los alimentos convencionales. Atendiendo a las características de las modificaciones genéticas, se evalúan aspectos nutricionales y de inocuidad particulares.

## **2) ¿Cuáles son el papel y las limitaciones de la equivalencia sustancial en la evaluación de la inocuidad y los aspectos nutricionales? ¿Existen estrategias distintas de la equivalencia sustancial que deban utilizarse para esa evaluación?**

El concepto de *equivalencia sustancial* está bien establecido como componente importante de la evaluación de la inocuidad y se ha explicado en detalle en varios informes internacionales. Se basa en la idea de que un organismo existente (vegetal) utilizado como alimento o fuente de alimento puede servir como base de comparación cuando se evalúa la inocuidad para el consumo humano de un alimento o componente alimentario que ha sido modificado o es nuevo. Existe un amplio consenso respecto de que el concepto de *equivalencia sustancial* resulta valioso para la evaluación de la inocuidad.

La aplicación del concepto de *equivalencia sustancial* puede llevar a la determinación de similitudes y diferencias definidas en el alimento y los ingredientes del alimento. La evaluación ulterior de la inocuidad se centrará en determinar la inocuidad de las diferencias en el nuevo producto de forma que la inocuidad del alimento o el ingrediente alimentario pueda determinarse en relación con el comparador. La evaluación de la inocuidad llevada a cabo de esta forma no ofrece una garantía absoluta de inocuidad del nuevo producto.

Otro aspecto del concepto de *equivalencia sustancial* es que sólo puede aplicarse cuando existe un comparador apropiado. Para ello es necesario que existan o puedan generarse datos suficientes respecto del comparador. Cuando no existe comparador, la *equivalencia sustancial* no puede utilizarse para evaluar la inocuidad. En ese caso se precisan pruebas de la inocuidad basadas en las propiedades del alimento de que se trate.

Las estrategias actuales para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de vegetales genéticamente modificados se consideran apropiadas. Por el momento no existen otras estrategias que puedan ofrecer mejores garantías respecto de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados que el uso apropiado del concepto de *equivalencia sustancial*. No obstante, cabría mejorar algunos aspectos de los pasos del proceso de evaluación de la inocuidad para dar cabida a las novedades que vayan surgiendo en la tecnología de modificación genética. Ciertos métodos, como las técnicas de obtención de perfiles, permiten realizar una comparación analítica más detallada, pero sería necesario intensificar sobremanera la labor de desarrollo antes de poder validarlos.

### **3) ¿Qué criterio científico puede utilizarse para vigilar y estimar los posibles efectos a largo plazo en la salud o los efectos adversos fortuitos/inesperados?**

La Consulta consideró que las metodologías para la evaluación de la inocuidad expuestas en el informe son suficientes para detectar y evaluar cualquier posible efecto a largo plazo de los alimentos genéticamente modificados.

La Consulta examinó la cuestión de los efectos a largo plazo del consumo de alimentos genéticamente modificados y señaló que se sabe muy poco acerca de los potenciales efectos a largo plazo de cualquier alimento. En muchos casos, esto se complica además por la amplia variabilidad genética de la población, que hace que algunos individuos tengan mayor predisposición a padecer efectos relacionados con los alimentos.

En este contexto, la Consulta reconoció que en el caso de los alimentos genéticamente modificados, la evaluación de la inocuidad previa a la comercialización ya ofrece garantías de que el alimento es tan inocuo como su homólogo convencional. Por consiguiente, se consideró que sería sumamente improbable que los efectos a largo plazo puedan atribuirse específicamente a los alimentos genéticamente modificados.

Un aspecto importante de la evaluación de la inocuidad es el examen de la naturaleza del producto génico introducido. Cuando no hay antecedentes de consumo del producto génico introducido o del alimento, probablemente lo más indicado será un estudio a 90 días. Si ese estudio da pruebas que sugieran posibles efectos a largo plazo, por ejemplo indicios de proliferación celular, sería necesario realizar nuevos estudios a largo plazo en caso de que vaya a proseguir el desarrollo del producto.

La Consulta consideró que la vigilancia para establecer vínculos entre la dieta y la enfermedad es aconsejable. No obstante, muchos efectos crónicos en la salud se deben a múltiples factores y se reconoció que era poco probable que los estudios epidemiológicos de observación pudiesen distinguir los efectos de ese tipo en un contexto de efectos nocivos de los alimentos convencionales. Los estudios experimentales, como los ensayos controlados aleatorizados debidamente diseñados y efectuados, podrían utilizarse para investigar los efectos a medio y largo plazo de cualquier alimento, incluidos los genéticamente modificados. Esos estudios podrían ofrecer nuevas pruebas de la inocuidad para el ser humano, pero serían difíciles de realizar. A ese respecto, también es importante tener presente la amplia variación de la dieta de un día para otro y de un año para otro.

Los mismos problemas se aplican a la detección de efectos potencialmente beneficiosos para la salud a largo plazo. Sin embargo, se reconoció que se están desarrollando alimentos genéticamente modificados para producir efectos nutricionales destinados a su uso en países desarrollados y en desarrollo. En esos casos, un cambio en las concentraciones de nutrientes de una especie vegetal cultivada en particular puede influir en la ingesta global; sería importante vigilar los cambios en las concentraciones de nutrientes en esos alimentos y evaluar su efecto potencial en el estado nutricional y de salud.

La aparición potencial de efectos fortuitos no es exclusiva de la aplicación de técnicas de ADN recombinante, sino que se trata de un fenómeno inherente y general en la mejora genética convencional. Uno de los métodos para hacer frente a ese problema es seleccionar y rechazar en una fase temprana las plantas que presenten parámetros fenotípicos y agronómicos poco habituales o desventajosos. La práctica del retrocruzamiento consecutivo también es uno de los procedimientos más frecuentes para eliminar efectos fortuitos. Sólo en casos raros se ven acompañados esos métodos por la detección analítica de constituyentes definidos.

Los efectos fortuitos debidos a la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: los que son “predecibles”, en razón de las conexiones metabólicas con el efecto buscado o el conocimiento del lugar de inserción, y los que son “inesperados”. Dada la mayor precisión de la modificación genética en comparación con los métodos convencionales, puede resultar más fácil predecir las vías que tienen probabilidades de resultar afectadas por efectos fortuitos.

El comparador ideal para detectar efectos fortuitos debería ser la línea parental isogénica próxima cultivada en condiciones idénticas. En la práctica esto no siempre es factible, en cuyo caso debe escogerse una línea lo más próxima posible. Debe tenerse en cuenta la variación natural resultante cuando se evalúe la significación estadística del efecto fortuito.

Cuando se observen diferencias fortuitas estadísticamente significativas, es preciso evaluar su significación biológica. A ello puede contribuir el conocimiento de los mecanismos que conducen a los cambios. A fin de evaluar la pertinencia biológica y de inocuidad de un efecto fortuito, los datos sobre el vegetal genéticamente modificado deben compararse con los datos sobre otras variedades convencionales y con los datos publicados. Si las diferencias superan las variaciones naturales presentes en los cultivos alimentarios tradicionales, se necesitan nuevas evaluaciones.

Los métodos actuales para evaluar posibles efectos fortuitos se basan parcialmente en un análisis de componentes específicos (método dirigido). A fin de aumentar la probabilidad de detectar efectos fortuitos, las técnicas de obtención de perfiles se consideran alternativas útiles (método no dirigido). Esas técnicas se utilizan en diferentes niveles, en estudios del genoma, el proteoma y el metaboloma.

En el futuro, es probable que las modificaciones genéticas de vegetales sean más complejas, quizá con transferencias múltiples entre especies, con lo que las probabilidades de efectos fortuitos pueden ser mayores. En esos casos, las técnicas de obtención de perfiles pueden contribuir a detectar diferencias de forma más amplia que el análisis químico dirigido, aunque aún no están plenamente desarrolladas y tienen ciertas limitaciones. Una vez detectadas las diferencias mediante esas técnicas, aún habrá que examinar los efectos de esas repercusiones en la inocuidad.

#### **4) ¿Qué criterio científico puede utilizarse para estimar el potencial alergénico?**

La evaluación de la alergenicidad potencial debe realizarse en todos los alimentos genéticamente modificados. En la evaluación, las nuevas proteínas que codifica el gen insertado deben ser el objeto de la investigación en la mayoría de los casos.

En todos los casos debe efectuarse una evaluación de la alergenicidad potencial del alimento genéticamente modificado. Esta evaluación también debe incluir el posible aumento de la alergenicidad inherente del alimento vegetal huésped, sólo cuando el efecto previsto de la modificación genética entraña una alteración significativa del contenido de proteínas del producto alimentario derivado de la planta huésped.

En la evaluación de la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas debe aplicarse una estrategia basada en un árbol de decisiones. Cuando el gen transferido se obtenga de una fuente con antecedentes conocidos de alergenicidad, la evaluación debe centrarse inicialmente en la reactividad inmunoquímica de la proteína recién introducida con IgE del suero sanguíneo de individuos con alergias conocidas a la fuente del material genético transferido. Cuando sea necesario (en los casos en que no se obtengan pruebas de la reactividad inmunoquímica), deben realizarse pruebas cutáneas con extractos de la nueva proteína y

pruebas anónimas de exposición oral al alimento genéticamente modificado en individuos con alergias conocidas a la fuente del material genético transferido, para confirmar que la nueva proteína no es alergénica. Esa serie de pruebas ofrece datos suficientes en cuanto a la alergenicidad (o la ausencia de ésta) de las nuevas proteínas expresadas por genes obtenidos de fuentes alergénicas conocidas.

El método del árbol de decisiones debe apoyarse en diversos criterios utilizados en combinación, ya que ninguno de ellos por sí solo resulta suficientemente predictivo. Los criterios actuales incluyen la homología de secuencias de la proteína recién introducida y de alérgenos conocidos, la reactividad inmunoquímica de la proteína recién introducida con IgE del suero sanguíneo de individuos alérgicos apropiados cuando se encuentre homología de secuencias, y la estabilidad de la nueva proteína frente a la digestión en modelos de sistemas gástricos e intestinales. La Consulta sugiere que podría resultar útil la incorporación de dos criterios más al método del árbol de decisiones cuando no se sabe que el material genético es alergénico. Esos criterios serían el nivel y el lugar de expresión de la nueva proteína y las propiedades funcionales de la nueva proteína. Utilizados en combinación, esos criterios proporcionan pruebas razonables de que la nueva proteína no es alergénica, no presenta reacciones cruzadas con alérgenos conocidos y su potencial para convertirse en un alérgeno alimentario es limitado. No obstante, la elaboración de más criterios aumentaría la confianza en el método del árbol de decisiones. En particular, la Consulta propuso que prosiguieran las investigaciones sobre el desarrollo de modelos animales bien validados para evaluar la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas de alimentos genéticamente modificados. La Consulta también sugirió que se hicieran nuevas investigaciones para encontrar proteínas alergénicas en los alimentos y determinar sus secuencias de aminoácidos.

##### **5) ¿Qué criterio científico puede utilizarse para estimar los posibles riesgos derivados del uso de genes marcadores de la resistencia a antibióticos en vegetales y microorganismos?**

En vegetales genéticamente modificados, el producto de un gen de la resistencia a antibióticos debe ser sometido a las evaluaciones habituales de la inocuidad que se realizarían en cualquier otro producto de genes introducidos. Por consiguiente, el producto del gen de la resistencia a antibióticos debe ser evaluado para determinar su toxicidad y alergenicidad potencial.

Cuando los genes marcadores de la resistencia a antibióticos están presentes en vegetales o microorganismos, es preciso tener en cuenta la posibilidad de que esos genes se transfieran a microorganismos patógenos y las posibles repercusiones clínicas. La posibilidad de transferencia horizontal de genes desde vegetales y productos vegetales consumidos como alimentos a microorganismos del intestino o células humanas se considera remota, pero no puede rechazarse por completo. La consideración más importante en relación con la transferencia horizontal de genes es la consecuencia de que un gen se transfiera y se exprese en las células transformadas. Un ejemplo importante es la transferencia de genes de la resistencia antimicrobiana, en caso de que se produjera, de alimentos genéticamente modificados a microorganismos del intestino. Entre las consideraciones importantes para la evaluación de las consecuencias de la transferencia y la expresión de ese gen en células transformadas figurarían la importancia clínica y veterinaria del antibiótico de que se trate, los niveles de resistencia natural y la disponibilidad de tratamientos alternativos eficaces. En general, los genes de la resistencia a antibióticos utilizados en la producción de alimentos que codifican para la resistencia a antibióticos de importancia clínica no deben estar presentes en organismos o alimentos e ingredientes alimentarios genéticamente modificados que estén ampliamente difundidos.