

# comisión del codex alimentarius

ORGANIZACION DE LAS NACIONES UNIDAS  
PARA LA AGRICULTURA  
Y LA ALIMENTACION

ORGANIZACION MUNDIAL  
DE LA SALUD

OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel.: +39(06)57051 Télex: 625852-625853 FAO I E-mail : Codex@fao.org Facsimile: +36(06)570.4593

**Tema 6 del programa**

**CX/PR 00/9**  
Febrero de 2000

## **PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS**

### **COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS**

**32ª reunión**

**La Haya, Países Bajos, 1-8 de mayo de 2000**

### **EXAMEN DE PROYECTOS Y ANTEPROYECTOS DE LÍMITES MÁXIMOS PARA RESIDUOS EN ALIMENTOS Y PIENSOS EN LOS TRÁMITES 7 Y 4**

### **VIABILIDAD DE ESTABLECER LMR ESPECÍFICOS PARA ALIMENTOS A BASE DE CEREALES Y PREPARADOS PARA LACTANTES**

(Preparado por Alemania)<sup>1</sup>

#### **ANTECEDENTES**

1. En su 21ª reunión (21-25 de septiembre de 1998, Berlín, Alemania), el Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para Regímenes Especiales (CCNFSDU) pidió al Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR) que examinase la viabilidad de establecer límites máximos para residuos (LMR) específicos para alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes (ALINORM 99/26, párr. 74).
2. En su 31ª reunión (12-17 de abril de 1999, La Haya, Países Bajos), el CCPR tomó nota de que, en opinión de la Comunidad Europea (CE), cabía la posibilidad de que las bases de datos toxicológicas en que se fundamentaban las ingestas diarias admisibles (IDA) no fueran plenamente adecuadas en todos los casos para garantizar que se tuvieran en cuenta las necesidades especiales de los lactantes y niños de corta edad, especialmente en aspectos como los trastornos endocrinos y los ensayos reproductivos, y la neurotoxicidad e inmunotoxicidad en el desarrollo. También tomó nota de que, como medida precautoria temporal y en espera de un examen de las bases de datos en que se fundamentaban las IDA vigentes, la CE adoptaría unos LMR de 0,01 mg/kg para todos los plaguicidas presentes en alimentos para niños, a partir de mayo de 1999.
3. El observador de Consumers International (CI) expresó su opinión de que era necesario elaborar LMR del Codex de manera que se tuvieran expresamente en cuenta la mayor exposición y la mayor sensibilidad de los niños; que debía aplicarse un coeficiente adicional de incertidumbre 10 veces superior para establecer las IDA, a no ser que hubiera datos fiables que justificaran la utilización de otro coeficiente de seguridad; y que en el proceso de fijación de LMR utilizado actualmente por la JMPR y el CCPR no se tenía expresamente en cuenta todo ello.
4. El observador de la Federación Mundial de Protección Fitosanitaria declaró que en su opinión existía un conjunto de datos científicos que no corroboraban la hipótesis de una sensibilidad generalmente mayor de los niños a las sustancias químicas y los medicamentos. El delegado de la Federación alentó al Grupo de Expertos de la OMS en la JMPR que examinara esta cuestión y adoptara una posición con respecto a la mayor sensibilidad de los lactantes y niños de corta edad y la validez de las IDA establecidas por la OMS para estos grupos de edad (para un resumen de la respuesta de la JMPR, véase la sección "Panorama histórico del concepto de IDA").
5. El CCPR pidió a la Secretaría del Codex que preparara un documento, en colaboración con Alemania, los Estados Unidos de América, CI y la Comisión de la CE, para responder a la petición del

<sup>1</sup> En colaboración con los Estados Unidos de América, Consumers International y la Secretaría del Codex.

CCNFSDU, en particular sobre las posibles preocupaciones toxicológicas con respecto a los lactantes y niños de corta edad, que habría de examinarse en la próxima reunión del Comité (ALINORM 99/24A, párr. 13).

## PANORAMA HISTÓRICO DEL CONCEPTO DE IDA

6. La expresión "ingestión diaria admisible" (IDA) fue establecida por la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR) al comienzo del decenio de 1960 y se define como "la dosis media diaria de una sustancia química que, sobre la base de todos los datos conocidos en ese momento, no parece presentar un riesgo apreciable a lo largo de toda la vida" (FAO/OMS, 1962).

7. Se ha declarado que los coeficientes de seguridad utilizados para determinar las IDA prevén variaciones individuales en el metabolismo y en la sensibilidad a sustancias químicas extrañas, por lo que IDA es aplicable a todos los niños de más de 12 semanas de edad. Se ha llegado a la conclusión general de que los alimentos destinados a lactantes de menos de 12 semanas de edad no debían contener, salvo ciertas excepciones, aditivo alguno (FAO/OMS, 1978).

8. Normalmente se aplica un coeficiente intraespecífico por defecto de 10 para tener en cuenta las variaciones en la sensibilidad dentro de la población humana. Cuando se sabe que un subconjunto de la población será especialmente sensible a un determinado compuesto y que el coeficiente por defecto no bastará para cubrir esta variabilidad adicional, el coeficiente por defecto deberá modificarse en la medida correspondiente (OMS, 1994).

9. Al menos hasta hace poco, la opinión científica general en cuanto a los procedimientos para la evaluación toxicológica de los plaguicidas era que normalmente la IDA se aplicaba a todos los grupos vulnerables (incluida la gama entera de edades de la población) para las sustancias de las que se disponía de bases de datos completas (OMS, 1990). Por consiguiente, la JMPR considera que, sobre la base de la información actual, no está justificada desde el punto de vista científico la utilización ordinaria de coeficientes de seguridad además de los que se emplean actualmente (JMPR, 1999). El JECFA llegó a conclusiones análogas, declarando que "...la utilización ... de un coeficiente adicional sin carácter científico para proteger a los lactantes y niños....invalidaría el uso de un dictamen científico basado en los datos disponibles" (JECFA, 1999).

10. Sin embargo, otras organizaciones recomiendan un enfoque más prudente. Los datos científicos y la concepción de la sensibilidad y de lo que constituye una base de datos completa han evolucionado, y todo parece indicar que, probablemente, la hipótesis antes indicada no es universalmente correcta y que los criterios habituales para establecer las IDA no protegen suficientemente a los lactantes y niños de corta edad, al menos en algunos casos (NRC, 1993). Por consiguiente, deberán examinarse las decisiones relativas a la utilización de coeficientes de seguridad basándose en lo que se sabe (y lo que no se sabe) acerca de la sensibilidad y la exposición de lactantes y niños al plaguicida o plaguicidas en cuestión.

## PROCEDIMIENTOS ACTUALES PARA ESTABLECER LMR PARA PLAGUICIDAS

11. La utilización de plaguicidas se regula teniendo en cuenta los LMR establecidos para los residuos presentes en diversos cultivos. Al establecer un LMR debe procurarse que, cuando el consumidor ingiere los alimentos, no se exceda la IDA para un determinado plaguicida. Posteriormente se establecen LMR, basados en ensayos supervisados aplicando BPA<sup>2</sup>, y se comparan con la IDA.

12. Para llegar a una conclusión acerca de la aceptabilidad de los LMR propuestos y de las BPA en que se basan desde el punto de vista de la salud pública, es necesaria una evaluación de la exposición. En un principio, se propugnaba una metodología basada en varios niveles (OMS, 1989), que comprendía el cálculo de la ingesta diaria máxima teórica (IDMT) a partir de propuestas de LMR basadas en los resultados de ensayos supervisados aplicando BPA, así como el cálculo del consumo estimado de alimentos mediante la suma de las ingestas de todos los productos que contienen el residuo en cuestión. Si, de acuerdo con este cálculo, se supera la IDA, se utilizan métodos más perfeccionados para calcular una ingesta más realista, utilizando por ejemplo coeficientes de reducción derivados de la elaboración del alimento. Si después de aplicar los métodos perfeccionados de cálculo se sigue superando la IDA, no se adelantan los LMR en el

---

<sup>2</sup> Las *Buenas prácticas Agrícolas (BPA) para la utilización de plaguicidas* incluyen los usos de plaguicidas autorizados a nivel nacional en las condiciones reales que son necesarias para combatir las plagas de manera eficaz y confiable. Abarcan una variedad de niveles de plaguicidas, hasta llegar a la dosis más alta autorizada, aplicados de manera que quede un residuo lo más pequeño que sea posible (FAO/OMS, 1997).

procedimiento del Codex (párr. 40, ALINORM 97/24A). En la actualidad, como resultado de una consulta de expertos celebrada en York en 1995, se recomienda encarecidamente la utilización de todos los datos disponibles. Si se utiliza este método, sólo se calculan las IDMT cuando no hay datos disponibles para estimar los niveles MRES, los factores de elaboración y/o la cuantía de las porciones comestibles necesaria para derivar IDEI. En lo que respecta a los nuevos compuestos y a los que se someten a examen periódico, es necesario que se presenten datos para estimar los niveles MRES, los factores de elaboración y la cuantía de las porciones comestibles, cuando sea posible (OMS, 1997).

13. En el informe de la Consulta Mixta de Expertos sobre Consumo de Alimentos y Evaluación de la Exposición a Sustancias Químicas, celebrada en 1997, se declaraba (página 3) que "en las evaluaciones de la exposición deberán tenerse también en cuenta los efectos acumulativos de las sustancias químicas que tienen el mismo objetivos de toxicidad y el mismo modo de acción (por ejemplo inhibidores de la colinesterasa como los compuestos organofosforados y los carbamatos)" (WHO/FSF/FOS/97.5). Sin embargo, todavía no se ha llegado a un acuerdo sobre una metodología al respecto, y los procedimientos actuales no tienen en cuenta la cuestión de los efectos acumulativos de los residuos múltiples con el mismo mecanismo de toxicidad. Esto es importante a efectos de evaluar los riesgos para lactantes y niños, en lo que concierne tanto a la sensibilidad como a la exposición, y es necesario que se elabore cuanto antes una metodología.

### **DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN LA SENSIBILIDAD A LOS PLAGUICIDAS**

14. Las preocupaciones por la posible vulnerabilidad de lactantes y niños a la ingestión dietética de residuos de plaguicidas ha sido el motivo por el que el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos ha estudiado esta cuestión (NRC, 1993). Además, en una conferencia patrocinada por el Organismo para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos y el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI, 1992), se realizó un análisis comparativo de las semejanzas y diferencias en la respuesta de niños y adultos a la exposición a sustancias químicas. Estos análisis indicaron que los lactantes y niños constituyen un subgrupo especial de la población que es necesario tener en cuenta en la evaluación de riesgos. Los niños crecen y se desarrollan con unas tasas metabólicas más rápidas que las de los adultos. Su capacidad de activar, detoxificar y excretar compuestos xenobióticos difiere de la de los adultos. Por consiguiente, los niños pueden ser más o menos sensibles que los adultos a niveles comparables de exposición a plaguicidas. Estas diferencias son al parecer específicas tanto de los compuestos como de la edad, ya que puede darse el caso de que la toxicidad no varíe linealmente con la edad. Los análisis indican también que existen diferencias tanto cuantitativas como cualitativas en la toxicidad de los plaguicidas entre niños y adultos.

15. Las diferencias cuantitativas en la toxicidad de los plaguicidas entre niños y adultos se deben en parte a diferencias relacionadas con la edad en los procesos toxicocinéticos (es decir absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y toxicodinámicos. En los seres humanos, la maduración de casi todos los procesos bioquímicos y fisiológicos se produce en los dos primeros años de vida; en los primeros días y semanas de vida tienen lugar cambios sustanciales. Por consiguiente, cabe prever que los recién nacidos y los lactantes presentarán las diferencias mayores con respecto a los adultos en cuanto a toxicocinética y sensibilidad a la toxicidad de los plaguicidas. Por otra parte, la depuración metabólica y renal de muchas sustancias químicas alcanza y excede durante el primer año de vida el nivel de los adultos (cuando se expresa en función del peso corporal). Diferencias en las funciones fisiológicas de los principales sistemas del organismo (por ejemplo la frecuencia respiratoria, la velocidad de circulación y la tasa de proliferación celular en muchos órganos son mayores en los niños que en los adultos), diferencias en las dimensiones del organismo y en las proporciones relativas de músculos, huesos, órganos sólidos y cerebro, y diferencias en la composición del organismo (contenido de agua, grasa, proteína y minerales) pueden influir también en el grado de toxicidad de los plaguicidas. Es pues necesario tener en cuenta si la exposición de lactantes y niños de corta edad a los plaguicidas puede ocasionar efectos toxicológicos más graves o incluso efectos no inducidos en el adulto.

16. Las diferencias cualitativas en la toxicidad se deben a la exposición durante periodos específicos del desarrollo en los que la toxicidad puede alterar de modo permanente la estructura o la función de un órgano cuando éste alcanza su madurez. Estos resquicios concretos de vulnerabilidad (períodos críticos) suelen darse en los primeros meses del desarrollo humano. Sin embargo, algunos sistemas (como por ejemplo el sistema nervioso central, el inmunitario, el reproductivo y el endocrino) siguen desarrollándose y madurando después del nacimiento y pueden mostrar una sensibilidad especial durante el período posnatal. Los efectos adversos sobre el desarrollo de las funciones no tienen por qué manifestarse en una edad temprana, pero pueden aumentar el riesgo de que surjan enfermedades crónicas durante la edad adulta.

17. Las enseñanzas generales obtenidas de los estudios toxicológicos indican que no es posible hacer declaraciones universales sobre las diferencias relacionadas con la edad. Según el compuesto que se administre, puede que en ciertos casos los animales inmaduros sean más sensibles que los adultos, mientras que en otros casos sean menos sensibles. En los seres humanos, la imagen que se obtiene de los datos toxicológicos y farmacológicos clínicos sobre productos farmacéuticos es similar, aunque no se sabe prácticamente nada acerca de las diferencias relacionadas con la edad en la sensibilidad a los plaguicidas. Sin embargo, hay ejemplos concretos que proporcionan pruebas suficientes para llegar a la conclusión de que los animales inmaduros son más sensibles que los adultos (por ej. a los plaguicidas a base de organofosfatos). Mientras se trata de conseguir datos más precisos, podrían estar justificados límites precautorios para garantizar en mayor medida la protección de lactantes y niños.

### **DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN LA EXPOSICIÓN DIETÉTICA A LOS PLAGUICIDAS**

18. La ingestión de alimentos (calórica) y agua de los lactantes y niños es de tres a cuatro veces superior que la de los adultos cuando se expresa en peso corporal por kilogramo; además sus fuentes de alimentación son mucho menos variadas que las de la población general (ILSI, 1992; NRC, 1993). Mientras que la exposición dietética de los lactantes a los plaguicidas en sus primeros meses de vida proviene principalmente de la lactancia natural (leche humana), los preparados para lactantes y el agua, los lactantes de unos cuatro meses de edad están expuestos a los plaguicidas a través del consumo de alimentos manufacturados, entre los que se incluyen preparados para lactantes, preparados complementarios, alimentos de destete, y también de "alimentos familiares" y del agua potable utilizada para reconstituir productos en polvo. En el caso de algunos productos alimenticios concretos, como frutas y hortalizas frescas y elaboradas, alimentos elaborados a base de cereales y productos lácteos, se comprobó que el consumo ajustado en función del peso corporal de lactantes y niños de corta edad era 10 veces o más superior al de los adultos. Como resultado de ello, los lactantes y niños están probablemente más expuestos a ciertos plaguicidas que otros grupos de la población, y se ha indicado que las diferencias en la exposición dietética a los residuos de plaguicidas son por lo general más importantes como fuentes de aumento del riesgo para la salud de los niños que las diferencias en la vulnerabilidad toxicológica relacionadas con la edad (NRC, 1993). En este contexto, es necesario tener en cuenta la cuestión de la toxicidad aguda derivada de unos niveles de residuos altos y de unos modelos de consumo elevado para los lactantes y niños de corta edad, teniendo en cuenta su ingestión elevada (en relación con su peso corporal) de una serie restringida de alimentos.

### **CONJUNTO DE DATOS TOXICOLÓGICOS ESENCIALES PARA EVALUAR RIESGOS DE PLAGUICIDAS PARA LACTANTES Y NIÑOS**

19. La definición de un conjunto de datos toxicológicos esenciales exhaustivos y fiables para los plaguicidas es una consideración fundamental en lo que concierne al coeficiente global de seguridad utilizado para asignar las IDA y ha sido objeto de un examen detallado (Organismo para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, 1999). Para llegar a la conclusión de que los datos son o no exhaustivos y fiables, se deberá realizar un análisis para cada plaguicida. La exhaustividad del conjunto de datos es un concepto definido por muchos factores, entre los que se incluyen la disponibilidad de un conjunto esencial de estudios toxicológicos, junto con cualesquiera datos justificativos o necesarios en ciertas condiciones que permitan llegar a una conclusión fundada en cuanto al potencial toxicológico de la sustancia química para los niños y el grado de preocupación asociado con estas conclusiones. La fiabilidad del conjunto de datos se basa en parte en las directrices internacionales para ensayos de la OCDE. La fiabilidad debe valorarse también recurriendo a un dictamen científico en el que se tengan en cuenta factores como la calidad de los ensayos y los informes presentados, la concordancia de las conclusiones entre los estudios (incluidos tanto los que se realizan de acuerdo con las directrices internacionales de la OCDE se realizan de acuerdo con las directrices internacionales de la OCDE como los que aparecen en publicaciones de gran difusión) y la confianza general en los datos disponibles.

20. Los estudios incluidos en el conjunto de datos esenciales tienen por objeto caracterizar la toxicidad después de una exposición dietética de duración variable (una única exposición, una exposición durante varios días o semanas y una exposición crónica o a lo largo de toda la vida). Además, los estudios realizados tratan de determinar la toxicidad para diversos órganos en animales adultos y en desarrollo, como por ejemplo la toxicidad para el sistema reproductivo y para el desarrollo, que no se detectaría suficientemente en otros estudios de toxicidad incluidos en el conjunto de datos esenciales. Teniendo en cuenta la variedad de dosis y tipos de estudios utilizados en el conjunto esencial, los animales habrán estado expuestos a unas dosis

1000 o más veces superiores a la IDA. Con una exposición tan elevada, es probable que incluso los efectos más sutiles de una sustancia química queden de manifiesto en uno o más de los estudios.

21. A los efectos de definir la toxicidad de los plaguicidas químicos para los lactantes y niños de corta edad, en el conjunto de datos toxicológicos esenciales deberán incluirse los estudios siguientes:

- Estudios de toxicocinética y metabolismo en roedores
- Estudios de toxicidad aguda en caso de ingestión
- Estudios de alimentación subcrónica (28/90 días) en roedores y no roedores
- Estudios de mutagenicidad (análisis in vivo e in vitro de mutaciones de genes, aberraciones cromosómicas estructurales y otros efectos genómicos)
- Estudios de alimentación crónica en roedores y, si es necesario, estudios de alimentación durante un año en no roedores (habitualmente perros)
- Estudios de oncogenicidad en dos especies de roedores
- Estudio de reproducción durante varias generaciones en roedores
- Estudios de toxicidad para el desarrollo prenatal en roedores y no roedores

22. Además, según la estructura química del plaguicida o las conclusiones de los estudios esenciales, podrán ser necesarios en ciertas condiciones estudios especializados para cualquier sustancia. En algunos casos, se han elegido sistemáticamente ciertas categorías de plaguicidas para realizar ensayos de neurotoxicidad y neurotoxicidad retardada, por ejemplo organofosforados y carbamatos, a causa de su mecanismo de acción que inhibe la actividad de la colinesterasa. Entre los estudios necesarios en ciertas condiciones deberán incluirse los que se indican a continuación:

- Estudios de neurotoxicidad aguda o subcrónica (28 días) retardada en gallinas
- Estudios de neurotoxicidad aguda, subcrónica o crónica en especies apropiadas
- Estudios de neurotoxicidad para el desarrollo en roedores

## **IDONEIDAD DEL CONJUNTO ACTUAL DE DATOS TOXICOLÓGICOS PARA EVALUAR LOS RIESGOS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS PARA LACTANTES Y NIÑOS**

23 Los ensayos toxicológicos que habitualmente suscitan preocupación en cuanto a la evaluación de riesgos para lactantes y niños son los estudios en varias generaciones, los estudios de toxicidad para el desarrollo, los estudios de toxicidad a corto plazo, los estudios de toxicidad/carcinogenicidad crónica a largo plazo y los estudios de neurotoxicidad (obsérvese que la neurotoxicidad no siempre forma parte del conjunto de datos esenciales). Todos estos ensayos han de incluirse en el conjunto de datos toxicológicos esenciales presentados para solicitar la autorización de plaguicidas en casi todos los países y deben también facilitarse como parte del conjunto de datos requeridos para que la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas asigne una IDA (OMS, 1990). Los ensayos esenciales antes mencionados pueden indicar la posibilidad de que un plaguicida produzca efectos negativos sobre el desarrollo prenatal y/o posnatal y pueden dar lugar a otros estudios especiales, que también se han tenido en cuenta al establecer la IDA.

24. Sin embargo, la información más reciente parece indicar que hay algunas sustancias que podrían tener efectos en tres aspectos de la toxicidad relativamente nuevos a los que es necesario prestar especial atención en lo que concierne a la toxicidad para lactantes y niños, y que tal vez el conjunto de datos toxicológicos esenciales no evalúe suficientemente esos aspectos (SCF, 1998): i) neurotoxicidad para el desarrollo, ii) trastornos endocrinos y efectos reproductivos, y iii) inmunotoxicidad.

### **i) Neurotoxicidad para el desarrollo**

25. Los ensayos de neurotoxicidad en animales adultos no son obligatorios para todos los plaguicidas, aunque se han realizado ciertos ensayos con sustancias pertenecientes a una categoría de sustancias neurotóxicas conocidas (por ej., organofosforados y carbamatos). Se sabe que algunos de estos plaguicidas inhiben la colinesterasa cerebral en mayor medida en animales recién nacidos y jóvenes que en adultos, mientras que otros tienen efectos similares o menores en neonatos y animales jóvenes que en adultos. Estos efectos podrían ser decisivos para establecer una IDA, dado que los lactantes pueden ser especialmente vulnerables a una reducción de la acetilcolinesterasa en el cerebro, dado que la acetilcolina desempeña una función importante en el desarrollo normal del cerebro y que los niveles de colinesterasa del plasma y los eritrocitos (y por consiguiente probablemente del cerebro) no llegan a los valores de los adultos hasta los 6-12 meses de edad. Algunas otras sustancias neurotóxicas, con mecanismos de acción diferentes, pueden causar también efectos irreversibles si la exposición se produce durante el período prolongado de desarrollo del cerebro (por ej., dos años en los seres humanos para la mayor parte del desarrollo).

26. Ante esto, hay que preguntarse si son necesarios ensayos de neurotoxicidad para el desarrollo y, en caso afirmativo, cuándo han de realizarse. El Organismo para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (1999) ha recomendado que en el conjunto de datos toxicológicos esenciales se incluyan estudios de neurotoxicidad para el desarrollo en roedores. Por consiguiente, exige ahora a los registrantes que realicen estudios de neurotoxicidad para el desarrollo en relación con al menos 140 plaguicidas que considera neurotóxicos. En otros países (incluidos los Estados Miembros de la CE) no se sabe si han tenido lugar debates sobre la posibilidad de que se exija realizar estudios de neurotoxicidad para el desarrollo de plaguicidas y, en caso afirmativo, cuándo habrían de realizarse. Se recomienda debatir esta cuestión con miras a establecer criterios que puedan aplicarse en el futuro para decidir cuándo son necesarios estudios de neurotoxicidad para el desarrollo a fin de evaluar la toxicidad para lactantes y niños.

## **ii) Trastornos endocrinos y efectos reproductivos**

Casi todos los conjuntos de datos sobre plaguicidas incluyen un estudio en varias generaciones de una especie y estudios de toxicidad para el desarrollo en dos especies. Estos estudios son apropiados para identificar las sustancias que actúan como toxicantes reproductivos en los adultos y las que causan malformaciones o afectan al desarrollo, a la supervivencia posnatal y a la capacidad reproductiva de sus descendientes.

Sin embargo, actualmente se reconoce que hay algunos aspectos de los trastornos endocrinos que tal vez no se traten debidamente en los ensayos realizados en varias generaciones con arreglo a las directrices internacionales vigentes de la OCDE. Aunque los ensayos actuales identifican las causas de los trastornos endocrinos en animales en desarrollo desde el punto de vista cualitativo (por ej., efectos brutos sobre la fecundidad), no son apropiados para identificar cualquier efecto de nivel inferior para las expresiones más sutiles de los trastornos endocrinos (por ej., efectos sobre el ciclo del estro, parámetros del esperma y maduración sexual de los descendientes) a menos que se realicen de acuerdo con un protocolo mejorado que comprenda una gama más amplia de parámetros. Análogamente, la capacidad de los estudios de toxicidad para el desarrollo de detectar ciertas causas de los trastornos endocrinos que afectan a los descendientes masculinos exige una prórroga del tratamiento más allá del período convencional para ampliarlo de 6-16 días a 20-21 días de embarazo en la rata. Esto se debe a que el período de vulnerabilidad durante el cual se ven afectados los órganos sexuales masculinos y las características se extiende desde las últimas etapas de la gestación hasta el comienzo del período posnatal.

27. En la actualidad, las directrices de la OCDE tanto para el estudio de reproducción en dos generaciones como para el estudio de teratogenicidad (toxicidad para el desarrollo prenatal) están siendo actualizadas a fin de incluir esas cuestiones. Se espera que el estudio mejorado de reproducción en dos generaciones cumplirá los requisitos para que el trastornador endocrino detecte los puntos finales específicos de las hormonas sexuales. Sin embargo, en la actualidad no hay pruebas ampliamente aceptadas para evaluar otros tipos de efectos en los que posiblemente intervienen trastornadores endocrinos, como por ejemplo las glándulas pituitaria, tiroides, suprarrenales, etc., durante el desarrollo prenatal y/o posnatal. Independientemente de los intensos debates mantenidos en este ámbito, hay que reconocer que, en lo que respecta a los trastornos endocrinos, sigue habiendo una falta de conocimientos considerable, lo que tiene especial importancia para las exposiciones en las primeras etapas de la vida.

28. La cuestión de si deberán ser necesarios otros estudios sobre los *plaguicidas existentes* y, en caso afirmativo, de qué tipo, deberá decidirse examinando cada caso por separado. En general, sólo serán necesarios estudios adicionales si el conjunto actual de estudios suscita preocupaciones o si los estudios disponibles son notablemente deficientes.

## **iii) Inmunotoxicidad**

29. Todavía no se ha investigado suficientemente el potencial inmunotóxico de los plaguicidas. Sin embargo, en el contexto de la evaluación de riesgos para lactantes y niños de corta edad, es preciso abordar este aspecto de la toxicidad, ya que algunas sustancias químicas pueden interferir con el sistema inmunitario en desarrollo y causar efectos negativos persistentes. Las directrices actualizadas de la OCDE para los estudios de toxicidad por ingestión durante 90 días en roedores hacen más hincapié en los puntos finales inmunológicos. Se prevé que la información sobre las alteraciones del sistema inmunitario en adultos, así como los nuevos puntos finales (peso del bazo y del timo en cachorros recién destetados), derivada del estudio mejorado de reproducción en dos generaciones, proporcionará indicaciones acerca de los posibles efectos sobre el sistema inmunitario en desarrollo, que deberán ser objeto de ensayos ulteriores. Sin embargo, aún no se han examinado detenidamente los criterios que podrían poner en marcha el requisito de

estudios de inmunotoxicidad en animales en desarrollo, ni existen directrices normalizadas para la realización de ensayos de inmunotoxicidad en el desarrollo. Se recomienda que las organizaciones internacionales competentes inicien estas actividades.

30. Teniendo en cuenta que el conjunto de datos esenciales incluye muchas investigaciones que podrían aportar datos acerca de la inmunotoxicidad (por ej., alteraciones en el recuento de glóbulos blancos, aumento de tumores, aumento de infecciones parasitarias o microbiológicas, ganglios linfáticos, histología del timo y del bazo), sólo se necesitarán datos adicionales si de esas investigaciones se obtuvieran indicios de un potencial inmunotóxico. También en este caso, los ensayos adicionales adecuados deberán elegirse examinando cada caso por separado. Se deberá solicitar a un organismo adecuado (por ej. la OCDE) que elabore directrices sobre cuándo han de emprenderse estudios de inmunotoxicidad.

### **CRITERIOS PARA ESTABLECER LMR APROPIADOS PARA LACTANTES Y NIÑOS**

31. No hay en la actualidad un acuerdo internacional sobre cómo han de regularse los niveles de residuos de plaguicidas en los productos alimenticios finales para lactantes y niños. Hasta ahora, los diferentes estados han aplicado dos criterios principales:

- 1) En la Comunidad Europea (CE), para los alimentos elaborados a base de cereales y los preparados para lactantes, se ha adoptado un límite común muy bajo de 0,01 mg/kg para cada uno de los distintos plaguicidas (independientemente de su toxicidad intrínseca) como medida precautoria temporal, en espera de una evaluación toxicológica individual de esas sustancias. Este límite precautorio de 0,01 será substituido por LMR basados en datos científicos como resultado del proceso de examen. Estos LMR podrían ser inferiores o superiores al 0,01 precautorio según los datos científicos. El examen abarcará, en particular, aspectos como los trastornos endocrinos y la toxicidad reproductiva, la neurotoxicidad para el desarrollo y la inmunotoxicidad.

Cuando sea necesario, se aplicará un coeficiente adicional de seguridad para obtener la IDA que se aplicará seguidamente como base para el establecimiento de LMR específicos, basados en la inocuidad, para los alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños. Con un LMR provisional de 0,01 mg/kg, la estimación más desfavorable, suponiendo un consumo de 48 g/kg de peso corporal, daría lugar a una ingestión de plaguicida de unos 0,0005 mg/kg de peso corporal (SCF, 1998). Por consiguiente, para los plaguicidas que tengan una IDA de 0,0005 mg/kg de peso corporal o superior, unos residuos en los alimentos elaborados de hasta 0,01 mg/kg serían inocuos para lactantes y niños, mientras que los plaguicidas con una IDA inferior a 0,0005 mg/kg de peso corporal requerirían un examen crítico en cuanto a los efectos para la salud de su presencia en alimentos destinados a lactantes y niños. En principio, los alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños y los preparados para lactantes deberían estar exentos de los plaguicidas para los cuales se superara la IDA incluso con un LMR muy bajo de 0,01 mg/kg en las condiciones de ingestión más desfavorables, y en su producción no deberían emplearse tales plaguicidas.

Una ventaja de este sistema es que no son necesarios datos específicos sobre consumo de esos alimentos, ya que la evaluación de riesgos se basa en la estimación más desfavorable. Cabe suponer que la producción de alimentos destinados a lactantes y niños que contengan niveles muy bajos de residuos de plaguicidas sólo será posible con una cuidadosa selección de las materias primas y, probablemente, limitaciones severas de los residuos de plaguicidas presentes en ellas.

En algunos casos, como en el del bromuro inorgánico, se observará la presencia natural de residuos de fondo superiores al límite de 0,01 mg/kg. También hay ejemplos en que los métodos actuales de análisis no pueden alcanzar el límite de 0,01 mg/kg, o en que en las definiciones de los residuos entran múltiples componentes. Es necesario seguir examinando estos aspectos.

- 2) Varios países no han establecido límites de plaguicidas específicos para alimentos destinados a lactantes y niños, por lo que utilizan los reglamentos concebidos para productos agrícolas crudos como base para el control de plaguicidas en alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes. En Estados Unidos, por ejemplo, para proteger en forma apropiada la salud de lactantes y niños, se utiliza un estudio individual para cada caso basado en la IDA, al tiempo que se aplica un coeficiente adicional de seguridad diez veces superior para los plaguicidas de los que se considera que tienen la posibilidad de producir un aumento de la toxicidad en lactantes y niños y/o para los cuales faltan datos completos. Además, en Estados Unidos se contempla una exposición específica para lactantes y no lactantes de 0 a 1 año de edad.

## **DEFINICIONES DE LOS PRODUCTOS “ALIMENTOS ELABORADOS A BASE DE CEREALES” Y “PREPARADOS PARA LACTANTES”**

32. Las definiciones de los productos forman parte de la “Norma del Codex para alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad” (CODEX STAN 74-1981, enmendada en 1985, 1987, 1989 Y 1991) y la “Norma del Codex para preparados para lactantes” (CODEX STAN 72-1981, enmendada en 1983, 1985 y 1987) (FAO/OMS, 1994). El CCNFSDU está revisando actualmente estas normas (véase infra).

### **a) Fragmento del Anteproyecto de Norma Revisada para Alimentos Elaborados a base de Cereales para Lactantes y Niños de Corta Edad (ALINORM 99/26, Apéndice IV):**

#### **“2.1 DEFINICIÓN DEL PRODUCTO**

Se distinguen cuatro categorías:

- 2.1.1 Cereales simples que se han reconstituido, o deben serlo, con leche u otros líquidos nutritivos apropiados;
- 2.1.2 Cereales con alimentos adicionados de alto valor proteínico que se han reconstituido, o deben serlo, con agua u otros líquidos exentos de proteínas;
- 2.1.3 Pastas alimenticias que deben usarse después de ser cocidas en agua hirviendo u otros líquidos apropiados;
- 2.1.4 Galletas y bizcochos que pueden utilizarse directamente o, después de ser pulverizados, con la adición de agua, leche u otro líquido conveniente.

(---)

#### **3.1 COMPOSICIÓN ESENCIAL**

El cereal seco, las galletas, los bizcochos y las pastas alimenticias se preparan principalmente con uno o más productos molidos de cereales, como trigo, arroz, cebada, avena, centeno, maíz, mijo, sorgo y alforzón y/o leguminosas (legumbres) y/o raíces amiláceas, (como arroz, ñame, mandioca) o tallos amiláceos, y también sésamo y soja.

(---)

#### **3.8 INGREDIENTES FACULTATIVOS**

- 3.8.1 Además de los ingredientes indicados en la Sección 3.1, podrán usarse otros ingredientes adecuados para lactantes de más de [cuatro o seis meses] y para niños de corta edad.

(---)

- 3.8.3 Podrá usarse cacao sólo en los productos cuyo consumo comience después de los nueve meses de edad, y con un límite máximo de 1,5 por ciento m/m en el producto listo para el consumo”.

### **b) Fragmento del Anteproyecto de Norma Revisada para Preparados para Lactantes (ALINORM 99/26, Apéndice V):**

#### **“2.1 DEFINICIONES DEL PRODUCTO**

- 2.1.1 El preparado para lactantes, cuando está en forma líquida, puede usarse directamente o bien diluirse con agua antes de la administración, según cada caso. En la forma en polvo, necesita agua para la preparación.
- 2.1.2 El preparado para lactantes deberá ser nutricionalmente adecuado para favorecer el crecimiento y desarrollo normales cuando se emplee de acuerdo con sus instrucciones de uso [y para satisfacer por sí solo las necesidades nutricionales de los lactantes durante sus primeros cuatro a seis meses de vida].
- 2.1.3 El preparado para lactantes se elabora de tal modo por medios físicos únicamente y se envasa de manera que se evite su alteración y contaminación en cualesquiera condiciones normales de manipulación, almacenamiento y distribución en el país en que se vende el producto.

(---)

### 3.1 COMPOSICIÓN ESENCIAL

3.1.1 El preparado para lactantes es un producto a base de leche de vaca o de otros animales y/o de otros componentes comestibles de origen animal, incluido el pescado, o vegetal, que se consideren adecuados para la alimentación de los lactantes.

(---)

### 3.2 INGREDIENTES FACULTATIVOS

3.1.2 Además de las vitaminas y minerales enumerados en la Sección 3.1.2a), b) y c), podrán añadirse otros nutrientes si son necesarios para proporcionar los que se encuentren normalmente en la leche materna, y para que el preparado sea adecuado como única fuente de nutrición del lactante.

3.2.2 La utilidad de estos nutrientes deberá estar demostrada científicamente.”

## NECESIDADES DE DATOS PARA LA ESTIMACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS EN ALIMENTOS ELABORADOS A BASE DE CEREALES Y PREPARADOS PARA LACTANTES

33. En lo que concierne a la producción de alimentos a base de cereales para lactantes y niños y preparados para lactantes, ha de tenerse en cuenta, en particular, la declaración siguiente que figura en las normas del Codex antes mencionadas:

### “5.1 Residuos de plaguicidas

El producto deberá prepararse con especial cuidado, de conformidad con las buenas prácticas de fabricación, a fin de eliminar los residuos de los plaguicidas que puedan ser necesarios para la producción, almacenamiento o elaboración de las materias primas, o los ingredientes del producto final; o si ello es técnicamente imposible, eliminar la mayor cantidad posible”

34. Los ingredientes que pueden utilizarse en la producción de estos alimentos solo se definen en parte. Además de los cereales, los productos elaborados de cereales, las legumbres, las raíces o tallos amiláceos, el sésamo y la soja [véase a) 3.1], podrán ser ingredientes facultativos, por ejemplo, huevos, carne, grasas y aceites, frutas y hortalizas, malta, miel, cacao y papas.

35. En una primera fase ha de decidirse si se deben establecer LMR para los productos agrícolas crudos pertinentes, para los alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes especificados o para esos alimentos como “grupo de alimentos” sin especificación ulterior.

36. En caso de que se establezcan LMR para los productos agrícolas crudos, deberá examinarse la posibilidad de definir LMR diferentes para la misma combinación de plaguicidas/productos agrícolas crudos para lactantes y niños de corta edad, por un lado, y para la población adulta, por otro.

37. El establecimiento de LMR específicos para alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes especificados requeriría:

- el conocimiento de las recetas empleadas o un cálculo basado en las normas susodichas del Codex para estimar el nivel de los residuos en el alimento en cuestión sobre la base de los datos de residuos para los productos agrícolas crudos, y/o
- estudios especiales de elaboración en los que se tenga en cuenta el método típico de fabricación para estimar los residuos efectivos en el producto final.

38. También se requerirían métodos de análisis idóneos para los fines de seguimiento.

39. Un límite común (por defecto) como LMR, por ejemplo en el límite de cuantificación, para los alimentos a base de cereales y los preparados para lactantes con o sin especificaciones ulteriores requeriría una reducción de los plaguicidas utilizados o la no aplicación de éstos, según el tipo de plaguicida y el régimen habitual de aplicación. En este caso, la IDA y el límite inferior de cuantificación analítica serían suficientes como base.

40. En una segunda fase, ha de considerarse si los Estados Miembros o las instituciones internacionales necesitarían datos de residuos que incluyeran estudios de elaboración para fijar LMR específicos para los alimentos destinados a lactantes y niños de corta edad. Estos datos podrían requerirse preferiblemente en el

contexto del procedimiento de autorización de plaguicidas y habrían de ser facilitados por los fabricantes de los plaguicidas.

### **OTROS DATOS NECESARIOS PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS**

41. Además de la información toxicológica para derivar una IDA y de los datos de residuos, son indispensables datos representativos sobre el consumo de alimentos para lactantes y niños de corta edad (según se definen en las normas del Codex antes mencionadas):

- para los alimentos elaborados a base de cereales y los preparados para lactantes (como productos finales), y
- para los distintos ingredientes pertinentes, como por ejemplo cereales, frutas, hortalizas, papas, legumbres, productos de origen animal (leche, carne, grasa, huevos, despojos comestibles).

42. Estos datos deberán estar expresados en gramos de alimento/ingrediente por persona y día. Asimismo serían necesarios datos representativos del peso corporal de esos grupos de población.

### **Conclusiones y recomendaciones**

- 1) Basándose en la información científica pertinente de que se dispone sobre el aumento de la sensibilidad y la exposición de lactantes y niños a una serie de plaguicidas, se plantean actualmente ciertas dudas en cuanto a la idoneidad de las IDA vigentes para la protección de la salud de lactantes y niños de corta edad.
- 2) Se recomienda encarecidamente que se efectúe un examen crítico de las bases de datos actuales de la JMPR para los plaguicidas, con el fin de determinar las faltas de datos y/o las sustancias que podrían producir efectos más acusados en lactantes y niños que en adultos.
- 3) Es necesario un debate sobre qué prioridades han de establecerse en la reevaluación de plaguicidas que se prevé que presentarán problemas desde el punto de vista de un mayor riesgo para la salud de lactantes y niños. Asimismo, habrán de definirse los criterios para iniciar exámenes antes de realizar evaluaciones periódicas ordinarias.
- 4) Se pide a la OMS y la FAO que convoquen una consulta sobre la cuestión de si han de modificarse los procedimientos actuales de examen de datos toxicológicos y de residuos para recomendar LMR específicos para los alimentos destinados a lactantes y niños de corta edad, y en caso afirmativo cómo habría de hacerse. En esta consulta participarían expertos en una gran variedad de disciplinas procedentes de una amplia gama de organismos, con conocimientos técnicos específicos sobre la cuestión. Además, en esta consulta o en una consulta aparte debería abordarse la cuestión de los residuos múltiples en las dietas y cómo los límites de seguridad pueden tener en cuenta los efectos acumulativos de residuos con un mecanismo común de acción.
- 5) En espera de una selección y evaluación científicas individuales de las sustancias, parece conveniente adoptar un límite común muy bajo para los residuos de los plaguicidas en los alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños y en los preparados para lactantes como medida temporal. Alternativamente, podría considerarse adecuado añadir un coeficiente de seguridad a la IDA, a falta de datos que demuestren la seguridad de los LMR para lactantes y niños.
- 6) Los alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños y los preparados para lactantes deberán estar exentos de los plaguicidas para los cuales se supera la IDA en las condiciones de ingestión más desfavorables (y deberán producirse preferiblemente sin la utilización de esos plaguicidas).
- 7) Se ha de decidir si han de establecerse LMR para los productos agrícolas crudos pertinentes, para los alimentos elaborados a base de cereales y los preparados para lactantes especificados o para esos alimentos como “grupo de alimentos” sin especificación ulterior.
- 8) En el caso de que se establezcan LMR para los productos agrícolas crudos, habrá de examinarse la posibilidad de definir LMR diferentes para la misma combinación de plaguicida/producto agrícola crudo para lactantes y niños de corta edad, por un lado, y para la población adulta, por otro.
- 9) Si se establecen LMR para los productos agrícolas crudos, serían necesarios datos representativos sobre consumo de alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes (como productos finales) para lactantes y niños de corta edad, así como de los distintos ingredientes

pertinentes de los alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes, como cereales, frutas, hortalizas, papas, legumbres y productos de origen animal (leche, carne, grasa, huevos, despojos comestibles).

- 10) En caso de que se establezcan LMR específicos para los alimentos elaborados a base de cereales y preparados para lactantes, habrá de considerarse si los Estados Miembros o instituciones internacionales necesitarían datos de residuos, incluidos estudios de elaboración de esos productos. Estos datos podrían solicitarse preferiblemente en el contexto del procedimiento de autorización de los plaguicidas y habrían de ser facilitados por los fabricantes de los plaguicidas.

## Referencias

FAO/WHO (1962) Principles governing consumer safety in relation to pesticide residues. FAO Plant Production and Protection Division Report, No PL/1961/11, WHO Technical Report Series, No 240. WHO, Geneva

FAO/WHO (1978) Evaluation of certain food additives. Twenty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 617. WHO, Geneva

FAO/WHO (1994) Codex Alimentarius, Volume 4: Foods for special dietary uses (including foods for infants and children). WHO, Rome

FAO/WHO (1997) Codex Alimentarius Commission, Procedural Manual, 10th Ed.

ILSI (1992) Similarities and differences between children and adults: implications for risk assessment. (Guzelian PS, Henry CJ, Olin SS; Eds.) ILSI Press, Washington, DC

JECFA (1999) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Report of the Fifty-third meeting, Rome, 1-10 June 1999

JMPR (1999) Report of the 1999 Joint FAO/WHO Meeting of Experts (Section 2.7, "Sensitivity of infants and children to pesticides"), FAO, Rome (Italy), 20-29 September 1999

NRC (1993) Pesticides in the diets of infants and children. Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children, Board on Agriculture and Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences, National Research Council. National Academy Press, Washington, DC

SCF (1998) Further advice on the opinion of the Scientific Committee for Food expressed on the 19 September 1997 on a maximum residue limit (MRL) of 0.01 mg/kg for pesticides in foods intended for infants and young children (adopted by the SCF on 4 June 1998).

U.S. EPA (1999) Toxicology data requirements for assessing risks of pesticide exposure to children's health. Draft Report of the Toxicology Working Group of the 10X Task Force; April 28, 1999.

WHO (1989) Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues. WHO, Geneva

WHO (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. Environmental Health Criteria 104. WHO, Geneva

WHO (1994) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170. WHO, Geneva

WHO (1997) Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised). WHO, Geneva

WHO/FSF/FOS/97.5 Food consumption and exposure assessment of chemicals, Report of a FAO/WHO Consultation Geneva, Switzerland, 10-14 February 1997