

comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD



S

OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00153 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Tema 5 del programa

CX/CF 10/4/5

Marzo de 2010

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS

4ª reunión

Izmir, Turquía, 26 – 30 de abril de 2010

ANTEPROYECTO DE NIVELES MÁXIMOS PARA LA MELAMINA EN LOS ALIMENTOS Y PIENSOS (N13-2009)

Los miembros y los observadores del Codex que deseen presentar observaciones en el Trámite 3 sobre el tema de este documento, comprendidas las posibles consecuencias para sus intereses económicos, deberán hacerlo de conformidad con el "Procedimiento para la elaboración de normas del Codex y textos afines" (*Manual de procedimiento* de la Comisión del Codex Alimentarius) antes del **12 de abril de 2010**. Las observaciones deberán dirigirse a:

Para:

Ms Tanja Åkesson
Codex Contact Point
Ministry of Agriculture, Nature and Food
Quality
P.O. Box 20401
2500 EK La Haya
Países Bajos
Tel.: +31 70 378.4045
Fax.: +31 70 378.6141
Preferentemente a: Correo electrónico:
t.z.j.akesson@minlnv.nl

con copia para:

Secretaría de la Comisión del Codex
Alimentarius,
Programa Conjunto FAO/OMS
sobre Normas Alimentarias,
Viale delle Terme di Caracalla,
00153 Roma, Italia
Fax: +39 (06) 5705 4593
Preferentemente a: Correo
electrónico: codex@fao.org

INFORMACIÓN GENERAL

1. En su 3ª reunión, celebrada en marzo de 2009, el Comité del Codex sobre Contaminantes de los Alimentos acordó iniciar un nuevo trabajo para establecer niveles máximos (NM) para la melamina en los alimentos y los piensos, y establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos (GTe), dirigido por Canadá y abierto a la participación de todos los miembros. La propuesta de nuevo trabajo fue aprobada por la Comisión del Codex Alimentarius en su 32º período de sesiones y los observadores manifestaron su interés en participar en el GTe después de distribuirse la invitación.

2. El objetivo del presente documento es proporcionar información general sobre las fuentes de la melamina en los alimentos y los piensos, y presentar un anteproyecto de NM para la melamina en los alimentos y los piensos (**párrafo 75**). Estos NM se aplicarán a los niveles de melamina que obedecen a su presencia no intencional e inevitable en los alimentos o los piensos, debido a usos aprobados de la melamina y al uso de sustancias que posteriormente pueden producir melamina (p. ej. ciromazina, tricloromelamina) y no a la incorporación deliberada de melamina en los alimentos o los piensos (como parte de actividades fraudulentas). No se tolerará nivel alguno de melamina deliberadamente añadida a los piensos y alimentos. Estos NM tienen como finalidad promover la congruencia en las prácticas nacionales e internacionales de

gestión de riesgos y proteger la salud pública, sin introducir impedimentos innecesarios al comercio internacional.

PETICIÓN DE OBSERVACIONES

3. Se solicitan observaciones sobre el anteproyecto de niveles máximos para la melamina en los alimentos y los piensos, como se presentan en el párrafo 75, además de las otras recomendaciones y conclusiones del grupo de trabajo (párrs. 74 – 82).

INTRODUCCIÓN

4. La melamina ($C_3H_6N_6$; 1,3,5-triazina-2,4,6-triamina) es una sustancia química sintética que se utiliza en la fabricación de una variedad de productos, tales como equipo eléctrico, adhesivos, laminados, telas con planchado permanente, ignífugos, acabados textiles, antimanchas, revestimientos y papeles, así como fertilizantes de mezclas de urea. Se utiliza principalmente en la síntesis de resinas de melamina formaldehído para fabricar laminados, plásticos, revestimientos (incluidos revestimientos para latas), filtros comerciales, adhesivos y vajillas y utensilios para la cocina.

5. Está documentado que la melamina emigra hacia soluciones de análisis y muestras de alimentos desde utensilios de plástico de melamina formaldehído (5, 39, 47,48). También pueden quedar residuos de melamina en el medio ambiente y en los alimentos por degradación de otros compuestos de uso industrial, como la tricloromelamina (utilizada en soluciones de limpieza para equipo para la elaboración de alimentos y artículos que tienen contacto con alimentos) y plaguicidas/herbicidas a base de triazina (p. ej., ciromazina) (45, 51,61). La melamina también puede entrar en la cadena alimentaria indirectamente por transferencia desde los piensos a productos de origen animal (p. ej. leche, huevos, carne y pescado) (3, 13, 41, 62,67). Los piensos pueden contener melamina debido a su presencia en el medio ambiente y por incorporación directa aprobada de compuestos precursores como la ciromazina. Se pueden encontrar indicios de melamina en los alimentos a causa de estos usos permitidos.

6. No está permitido añadir intencionalmente melamina a los alimentos. Sin embargo, en 2008, se encontraron concentraciones elevadas de melamina en una variedad de alimentos procedentes de China, como preparados para lactantes, otros productos de leche líquida y en polvo (p. ej., dulces de leche, productos de café instantáneo en polvo, galletas, chocolates, bebidas a base de leche y pasteles); y en una variedad de productos que no están elaborados a base de leche (bicarbonato de amonio, piensos e ingredientes para piensos, polvos de huevo y huevos frescos, así como sucedáneos de la leche). El consumo en lactantes de preparados contaminados de melamina causó efectos graves en la salud de numerosos lactantes y niños pequeños chinos, entre los que hubo seis muertes (67).

7. Anteriormente, en 2007, debido a un caso de alimento para mascotas en América del Norte y en otras partes se observaron insuficiencia renal aguda y cálculos renales en miles de gatos y perros, que se asociaron al consumo de alimentos para mascotas que contenían gluten de trigo adulterado con "restos" de melamina y/o concentrados de proteínas de arroz (6, 10, 15,67). La exposición a los "restos" de melamina a través de los ingredientes de los alimentos para mascotas también produjo numerosas muertes. En este incidente, los "restos" de melamina eran una mezcla de melamina y triazinas afines, es decir, ácido cianúrico, amelida y amelina. El ácido cianúrico fue la triazina más abundante que se encontró mezclada con la melamina en ese incidente (15).

8. Se había añadido melamina para tratar de incrementar artificialmente el contenido aparente de proteínas. La melamina tiene un contenido elevado de nitrógeno (66,64% por masa), que con frecuencia se utiliza como indicador del contenido de proteínas mediante los métodos de análisis Kjeldahl y/o Dumas). Estos métodos de aplicación actual para el análisis de las proteínas no pueden distinguir entre el nitrógeno procedente de las proteínas y el nitrógeno de otros orígenes no proteínicos.

9. En este documento de debate, en apoyo a la necesidad de establecer NM para la melamina, se tratará de abordar y examinar tanto los principios del análisis de riesgos aplicados por el CCCF en el *Manual de procedimiento* del Codex (11), como los Principios para establecer niveles máximos en alimentos y piensos que figuran en el Preámbulo de la Norma General del Codex para los contaminantes y las toxinas presentes en los alimentos y piensos (12). Sin embargo, cabe señalar que las circunstancias que rodean a la melamina son ligeramente diferentes que las de los contaminantes "corrientes", según los define el Codex Alimentarius, debido a que sus efectos en la salud se observaron como consecuencia de la adulteración intencional (es decir, la incorporación directa de melamina en los alimentos, piensos o sus ingredientes). Si

bien el JECFA no ha evaluado la melamina o sustancias afines, en diciembre de 2008 unos científicos participantes en una reunión de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), celebrada en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO): (http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index.html) realizaron una evaluación científica. Los resultados de la reunión de expertos de la OMS, así como la información publicada y sin publicar más reciente, ayudarán a informar este documento de debate sobre la melamina.

10. La reunión de expertos de la OMS examinó y evaluó los conocimientos actuales sobre la química de la melamina, sola y en combinación con los análogos afines (ácido cianúrico, amelina, amelida); metodologías analíticas; la presencia de melamina; la toxicidad de la melamina sola y en combinación con sus análogos; y la exposición alimentaria estimada de distintas fuentes. Se determinaron las lagunas de conocimientos para orientar las actividades ulteriores de investigación y se elaboró orientación para evaluar los riesgos asociados a la presencia de esta sustancia en los alimentos y los piensos.

11. Antes y después de la reunión de expertos celebrada por la OMS en 2008, diversos gobiernos elaboraron NM para la melamina en productos alimentarios y algunos también para los piensos (Apéndice 1). Sin embargo, la necesidad de consenso internacional tiene como finalidad promover la congruencia en las prácticas de gestión de riesgos asociadas a la presencia de la melamina en los alimentos y los piensos. Los NM también son necesarios en parte para apoyar a las actividades de los gobiernos para distinguir entre la presencia inevitable de melamina en los alimentos y los piensos y la que obedece a una adulteración intencional, así como para prevenir la imposición de potenciales obstáculos al comercio a consecuencia de una presencia aceptable de melamina en alimentos y piensos. La melamina, cuando está presente en alimentos y piensos por encima de los niveles básicos, se puede considerar que representa un riesgo considerable para la salud pública y un problema conocido o previsto en el comercio internacional, dos de los criterios para establecer NM de conformidad con la Norma General del Codex para los contaminantes y las toxinas en los alimentos y los piensos (12).

12. Este documento de debate no tiene la finalidad de examinar NM para sustancias químicas afines a la melamina (como el ácido cianúrico, la amelida y la amelina), pero se reconoce que estas sustancias, solas o mezcladas con melamina, representan un problema toxicológico más singular que la melamina sola.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

13. La melamina (Chemical Abstract Service [CAS] No. 108-78-1) es un compuesto heterocíclico de la triazina, rico en nitrógeno, que se puede producir a partir de diversas materias de origen: urea, cianamida, diciandiamida o hidrocianida. A temperatura ambiente es un sólido blanco cristalino, parcialmente soluble en agua. La pureza de los productos de melamina depende mucho del proceso de fabricación y del nivel de purificación utilizados (60,67). Hay melamina muy pura y menos pura. Las impurezas y los productos secundarios de la síntesis y degradación de la melamina incluyen diversas especies de oxi-triazinas (como la amelina) y heptazinas, así como policondensados (melem, melam y melon) (60).

14. Los compuestos de triazina pueden formar complejos supramoleculares autoensamblantes mediante enlaces de hidrógeno y apilamiento de anillos aromáticos (60). A través de los átomos de nitrógeno hibridizado sp^2 de la estructura de anillos de la triazina, la melamina contiene tres pares de electrones no compartidos que funcionan como aceptores de enlaces de hidrógeno. La estructura de la melamina también tiene tres aminas primarias, que pueden dar un par de donantes de enlaces de hidrógeno. Estas características son complementarias de características análogas del grupo de donantes/aceptores observadas en otros compuestos de triazina, como el ácido cianúrico, donde los átomos de hidrógeno hibridizado sp^3 que están en el anillo de triazina funcionan como donantes y los seis pares de electrones no compartidos de los átomos de oxígeno carbonilo funcionan como aceptores de enlaces de hidrógeno.

15. Las biomoléculas que tienen una estructura imida cíclica análoga, como la del ácido cianúrico (p. ej. el uracilo y el ácido úrico), pueden formar complejos con melamina debido a sus características complementarias de aceptores/donantes de enlaces de hidrógeno. La formación de enlaces de hidrógeno competitiva por lo general no es suficiente para superar las fuerzas intermoleculares del complejo melamina-ácido cianúrico. Sin embargo, la red de enlaces de hidrógeno se puede prevenir mediante compuestos que enlazan covalentemente con las funciones de donante/aceptor. Se ha investigado el autoensamblaje y la agregación de melamina y su mezcla con ácido úrico/cianúrico con microscopio de efecto túnel (STM) y microscopio de fuerza atómica (AFM) (68).

16. Se han estudiado los efectos del pH en la estabilidad y solubilidad del complejo melamina-ácido úrico (como se reseña en 67). En comparación con los resultados con un pH neutro, se observó que la red melamina urato se hace cada vez más fuerte conforme las condiciones se hacen más ácidas. Sin embargo, a un pH de 7, se observó que el complejo melamina-ácido cianúrico es 29 veces más fuerte que el complejo melamina-ácido úrico. La solubilidad del complejo melamina cianurato fue mínima a un pH de 5,0, donde se favoreció la coexistencia de la base libre de melamina y el ácido cianúrico no ionizado. La solubilidad aumentó considerablemente conforme disminuyó el pH a 3,5, pero aumentó poco cuando aumento el pH a 7,5.

17. Las diferencias características entre los cristales de melamina-ácido cianúrico de laboratorio formados en la presencia de suero u orina, y los que se producen en agua o en soluciones tampones acuosas significan que en la formación de los cálculos potencialmente asociados a efectos renales pueden intervenir biomoléculas, como las proteínas o fragmentos de proteínas.

EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA Y EPIDEMIOLÓGICA

Toxicidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción

18. Los aspectos toxicológicos y sanitarios de la melamina y el ácido cianúrico fueron evaluados recientemente por una consulta de expertos celebrada por la OMS en colaboración con la FAO (67). Tanto la melamina como el ácido cianúrico se absorben en forma generalizada por exposición oral y se excretan rápidamente sin modificar en la orina. De esta manera, ninguno de los dos es considerado muy tóxico. Un estudio cinético reciente en primates no humanos en el que se suministró una dosis única de melamina de 1,4 mg/kg de peso corporal reveló una vida media en plasma (t_{1/2}) de 4,4 horas (46). Hay poca información toxicológica sobre los análogos de la melamina, como la amelida o la amelina, o el complejo melamina:cianurato.

19. Los datos disponibles sobre mascotas, bovinos, peces y cerdos indica que la exposición oral simultánea a melamina y una combinación de triazinas, especialmente ácido cianúrico, es más tóxica para el sistema renal que la exposición por separado a cada uno de estos compuestos (67). Al llegar a un límite decisivo de concentración se forman cristales en el órgano excretorio, que depende de la solubilidad del complejo melamina-ácido cianúrico. La incidencia de formación de cristales en riñones y conductos renales en ensayos con animales expuestos a melamina y ácido cianúrico cosuministrados se produjo a una velocidad mayor que en los animales de laboratorio expuestos solamente a melamina o ácido cianúrico. Se considera que la toxicidad de la melamina y el ácido cianúrico está mediada por la formación de cristales en la orina, que producen daños a los tejidos, obstruyen los conductos renales y producen insuficiencia renal (15,31,53,54), y se piensa que es parecida a la nefropatía aguda por ácido úrico en las personas (6,10,40,54,55,67). Cabe señalar que se encontraron resultados clínicos, histológicos y toxicológicos análogos a los documentados sobre gatos y perros a raíz del caso de 2007 de los alimentos para mascotas, en el sistema renal de lechones afectados, donde determinados tejidos del riñón contenían grandes concentraciones de amelina, seguidas de melamina y ácido cianúrico (26).

20. Los principales efectos tóxicos observados en animales de laboratorio después de la exposición a largo plazo a melamina son: formación de cálculos, hiperplasia de la vejiga e inflamación renal. Ni la melamina ni el ácido cianúrico se consideran genotóxicos, teratogénicos (desarrollo) ni tóxicos de la reproducción (67). Si bien se observaron carcinomas de la vejiga en ratas machos después de una exposición crónica a melamina, los tumores observados se correlacionaron con la formación de cálculos e irritación/hiperplasia. Un estudio reciente de las modificaciones histopatológicas inducidas en riñones de roedores después de la exposición oral a la melamina reveló efectos corticales y medulares, con características afines a lo que se denomina "*nefropatía retrógrada*" (30). Hay detalles más específicos sobre la toxicología de la melamina y el ácido cianúrico en el Informe de la consulta de expertos de la OMS, *Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid*.

Datos clínicos y epidemiológicos sobre seres humanos

21. El Ministerio de Salud de China informó que hasta el 1º de diciembre de 2008 se efectuaron más de 22 millones de análisis en lactantes potencialmente expuestos a melamina a través de preparados adulterados para lactantes (67). Para el 1º de diciembre de 2008 el Ministerio de Salud de China informó que seis muertes, 51 000 hospitalizaciones y 294 000 casos de anomalías del aparato urinario (problemas urinarios, posibles obstrucciones de los conductos renales y posibles cálculos renales) se habían asociado al consumo de leche y productos lácteos contaminados con melamina (27,67). Se observó que la melamina

utilizada como adulterante en este caso de 2008 era relativamente pura (es decir, principalmente melamina sola o con niveles muy bajos de ácido cianúrico).

22. Las manifestaciones y síntomas clínicos de mal funcionamiento renal en lactantes fueron: llanto (a veces al orinar), vómito, fiebre, hematuria, disuria, oliguria, anuria, presión alta, edema y dolores en la zona renal (29,65,67). Sin embargo, la mayoría de los niños que presentaron piedras o cálculos no mostraron manifestaciones clínicas (es decir, por lo general sólo los casos más graves presentaron manifestaciones), con detección por ultrasonografía como único indicador de la condición. Se ha hipotizado que en la piedra que contiene melamina no hay una matriz proteínica y, por lo tanto, no reacciona con el epitelio urinario y produce en consecuencia resultados urinarios (16,43). Dado que muchos niños con cálculos identificados eran asintomáticos, es probable que haya muchos casos más que no llegaron a la atención de las autoridades médicas (27). Asimismo, es probable que los cambios microscópicos, los cristales en lo individual, grupos de cristales y piedras pequeñas (< 1 mm) no se reconocieran y en consecuencia se detectaran con ultrasonido, debido a los límites de resolución. Es importante señalar que los efectos negativos observados en animales de laboratorio y probablemente también en personas se deban a una obstrucción mecánica local más que a un efecto tóxico sistemático (27,43).

23. Los cálculos son radiolucidos y no se detectó su presencia con radiografías (31,67). Los cálculos de melamina en humanos se caracterizaron por presencia bilateral habitual con múltiples piedras suaves y pequeñas, muchas veces de menos de 1 cm de tamaño (31,42). Se encontró presencia de material arenoso en la orina de algunos de los niños afectados (67).

24. La melamina induce la formación de cristales en la orina cuando su concentración rebasa el umbral de precipitación. Los lactantes chinos afectados por la exposición a preparados contaminados presentaron piedras o cálculos en el riñón, la uretra o la vejiga. Los cálculos estaban compuestos de ácido úrico y melamina (las tasas molares fueron de 1.2:1 – 2.1:1 en 15 cálculos analizados); no se detectó ácido cianúrico en los cálculos (28,67). La melamina y los factores metabólicos en la orina, que promueven la formación de cálculos, son importantes para determinar el riesgo de formación de cálculos relacionados con la melamina (42). La estructura imida cíclica del ácido úrico permite la formación de enlaces de hidrógeno con la melamina, lo que da lugar a la formación de otros complejos más grandes que más adelante se precipitan en cristales. Se previó la estructura molecular de una cocrystalización de melamina y ácido úrico con agua por sonicación (2). Los seres humanos y los primates no humanos presentan concentraciones de ácido úrico en suero de 10 a 20 veces más elevadas que otros mamíferos, porque no tienen la enzima oxidasa del ácido úrico (21,66). Los niños pueden ser todavía más sensibles a los efectos negativos de la melamina en los alimentos porque consumen más alimentos respecto a su masa corporal, sus riñones están en desarrollo, presentan diferencias de absorción en comparación con los adultos, se alimentan con mayor frecuencia, y factores nutricionales como una ingesta de proteínas inadecuada puede ser diferente respecto a los adultos (29,67). Además, los niveles normales de ácido úrico en la orina y suero en los lactantes son más elevados que en niños más grandes y en adultos (como se mencionó en 67), lo que puede incrementar la posibilidad de que se formen precipitados de ácido úrico-melamina. Asimismo, niveles más bajos de solutos (citratos, fosfatos, etc.), que podrían competir para formar enlaces, pueden indicar que los niños son más sensibles a la melamina (16).

25. Un estudio de caso documentó que de 589 niños con la misma probabilidad de presentar síntomas, el 8.5% tenía piedras, se pensaba que podría tenerlas el 19% y el 72.5% no las tenía (29). Muchos niños presentaron pequeños cálculos o piedras que no se podían detectar con los métodos normales. Esto indica que puede haber más casos asintomáticos y, por lo tanto niños no diagnosticados con cristales o piedras renales a consecuencia del consumo de productos contaminados por melamina (27).

26. Un estudio clínico de 2085 niños de la provincia de Gansu, en China, encontró piedras en 348 casos (17%); 216 eran niños y 132 niñas. Estos resultados reflejan los de estudios toxicológicos con ratas, que revelan en los machos una incidencia mayor de formación de piedras que en las hembras. Otros estudios de caso también de China muestran que la edad de la lactancia puede ser un factor en la tasa de formación de piedras, ya que se observaron proporciones más elevadas de presencia de piedras en neonatos y lactantes de menos de seis meses de edad, que disminuían gradualmente en los lactantes hasta > 30 meses (67). En otros estudios se indicó que la edad, el sexo y el uso de los preparados solos o en combinación con leche materna no se asociaban en forma significativa a la presencia de piedras; sin embargo, el nacimiento prematuro sí se asoció (29). El riesgo de formación de piedras también parece depender de la cantidad de melamina consumida, y de la duración de la exposición (43,44,67,69). Sin embargo, en otras partes se ha indicado que el tamaño de las piedras cuya formación está inducida por la melamina depende del contenido de melamina

de los preparados para lactantes, pero no de la duración de la exposición (29,35). Lam y sus colegas (42) observaron una correlación significativa entre el tamaño de las piedras renales, con ultrasonografía, y los niveles de melamina en la orina en niños con urolitiasis, con una historia confirmada de consumo de productos lácteos contaminados con melamina en China.

27. En una niña de ocho meses que consumió un preparado Sanlu durante 15 días (previamente amamantada) se observaron piedras múltiples en ambos riñones y en la uretra, donde está unida a la vejiga (67). No había información de la concentración de melamina en el preparado para lactantes que se consumió.

28. No se pudo generar información exacta de respuesta a las dosis, basada en datos clínicos y epidemiológicos de los estudios de caso de pacientes en China, porque en muchos casos no se pudo determinar la cantidad exacta de la ingesta de melamina (la concentración en los preparados y la cantidad consumida). Muchos niños estuvieron expuestos a marcas diferentes de preparados para lactantes que contenían concentraciones diferentes de melamina, durante períodos de tiempo diversos. Hubo una gran variación en las concentraciones de melamina en las mismas marcas y entre marcas distintas, y las concentraciones exactas de melamina no se determinaron en todos los casos. Las estimaciones moderadas de la exposición a melamina en niños expuestos a preparados adulterados para lactantes oscilan de 8.6-23.4 mg/kg pc/día o 40-120 veces superior a la ingesta diaria admisible (IDA) recomendada por la OMS (40,67).

29. Falta información sobre los efectos en la salud a largo plazo de la melamina en los seres humanos. En consecuencia, se ha señalado la necesidad de investigaciones epidemiológicas en gran escala para dar seguimiento a grupos de niños afectados (29,43,67).

Respuesta a la dosis y obtención de la IDA de la OMS

30. A partir de la falta de detalles suficientes sobre seres humanos, la consulta de expertos de la OMS examinó la formación de cálculos en la vejiga y la incidencia de piedras en la vejiga de estudios de experimentos con animales como punto final toxicológico más pertinente para obtener un valor de referencia basado en la salud. Se creó una ingesta diaria admisible (IDA) para la melamina de 0,2 mg/kg de peso corporal al día. Se pueden consultar más detalles sobre la caracterización de la respuesta a la dosis en http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597951_eng.pdf. La OMS había obtenido anteriormente una IDA de 1,5 mg/kg de peso corporal para el ácido cianúrico (67).

Resultados toxicológicos publicados después del Informe de la reunión de expertos de la OMS

31. Se indicó recientemente que la IDA de la OMS establecida para la melamina tal vez no ofrezca suficiente protección para la salud humana (36,44). Se propuso una IDA estimada de 0,00809 mg/kg pc/día (36) con los mismos datos de experimentos utilizados por la OMS, pero con un nivel de riesgo más conservador y un factor de incertidumbre más alto. Sin embargo, al comparar las concentraciones de melamina y ácido cianúrico en la orina en una variedad de dosis, incluidas las estimadas para los lactantes que consumieron los preparados contaminados y los límites de solubilidad del complejo melamina:ácido cianúrico, se propuso que la presencia de 1 ppm de melamina y 1 ppm de ácido cianúrico en preparados para lactantes es poco probable que represente un peligro importante para la salud (16).

32. Hay además un informe que indica una incidencia mayor de nefrolitiasis en niños pequeños que habían consumido los preparados contaminados y que se asignaron a la categoría más baja de exposición a la melamina (>0-0,2 mg/kg pc/día). Con base en los datos epidemiológicos recogidos durante el caso reciente de adulteración de preparados para lactantes, se recomendó reducir la IDA por debajo de 0,1 mg/kg pc al día para los niños pequeños (44). Sin embargo, cabe señalar que el intervalo de confianza del 95% para el cociente de posibilidades de desarrollar nefrolitiasis en el grupo de dosis con una ingesta estimada de melamina de >0-0,1 mg/kg pc/día incluye la unidad (0,8-2,6). Las dificultades para obtener exposiciones exactas a la melamina para los lactantes que consumieron preparados adulterados se señalaron anteriormente (párr. 26) y las examinó la reunión de expertos de la OMS (67).

MÉTODOS DE ANÁLISIS

33. Se han creado métodos de análisis para detectar y cuantificar la melamina y sus análogos (ácido cianúrico, amelida, amelina) en alimentos y piensos (67). Los métodos actuales van desde las técnicas sensibles de cromatografía líquida aunada a espectrometría de masas, hasta análisis inmunoselectivos menos sensibles, como ELISA. Los obstáculos del análisis pueden ser la contaminación, el efecto de la matriz y la

inestabilidad del analito. Las repercusiones de estos obstáculos por lo general dependen del método que se utilice, las matrices de alimentos de que se trate y el analito en examen (58).

34. Se crearon métodos para analizar la melamina a fin de estudiar el destino del plaguicida ciromazina, que al degradarse puede producir melamina, y para evaluar las resinas de melamina formaldehído utilizadas en la fabricación de plásticos que estarán en contacto con alimentos. Después del caso de las mascotas de 2007 se creó una serie de métodos para analizar la melamina en los alimentos e ingredientes para alimentos para mascotas (58). En fecha más reciente se han creado métodos de análisis para alimentos para consumo humano o se han adaptado algunos métodos que inicialmente se usaban para piensos (58), incluido uno que puede determinar cuantitativamente la melamina y el ácido cianúrico simultáneamente en la leche y en los preparados para lactantes a base de leche (14). En consecuencia, los métodos que hay incluyen algunos menos específicos y rápidos de detección, otros muy selectivos cuantitativos, e incluso métodos de análisis de residuos múltiples (melamina, ácido cianúrico, amelida, melina, ciromazina) (58).

35. Las técnicas selectivas para análisis de la melamina por lo general utilizan cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de gases (GC) con una técnica de detección selectiva. Estos sistemas de detección son, en orden del más al menos selectivo, espectrometría de masas en tándem (MS/MS), espectrometría de masas de una fase (MS), detección de díodos en serie (DAD) y absorción ultravioleta (UV). Los dos últimos sistemas de detección en combinación con HPLC requieren de una validación del método más intensiva. Las técnicas HPLC-MS/MS y GC-MS/MS son los métodos más fiables y sensibles para analizar niveles bajos de melamina y compuestos afines en alimentos y piensos (67). En la referencia 58 hay más información.

36. El método elegido para el análisis de la melamina y compuestos afines debe ser adecuado para su propósito previsto (p. ej., verificación rápida de los elementos en cuestión frente a la necesidad de determinar los niveles básicos). La sensibilidad y selectividad necesarias a su vez dictarán el método que deberá utilizarse. Sin embargo, la selección del método también puede depender de los instrumentos disponibles. Todos los métodos analíticos deberán someterse a validación y pruebas de aptitud.

PRESENCIA DE MELAMINA EN ALIMENTOS Y PIENSOS

37. La melamina en alimentos y piensos se puede encontrar en lo que se pueden considerar niveles "básicos", que se refieren a los niveles producidos indirectamente por los usos aprobados de melamina o precursores de la melamina, o se puede encontrar en niveles de "adulteración", que se refieren a los niveles producidos por la incorporación intencional, ilegal de melamina o precursores de la melamina directamente en alimentos y piensos (incluido el uso erróneo de melamina o sustancias que al degradarse forman melamina). No siempre es posible distinguir claramente entre niveles básicos y niveles de adulteración. Por ejemplo, se pueden presentar niveles bajos de melamina en alimentos de origen animal a consecuencia de la transferencia desde animales que consumen piensos adulterados, o en alimentos elaborados que contienen una cantidad pequeña de leche adulterada en polvo. Por lo general se prevé que los niveles básicos serán inferiores a 1 mg/kg (34,67). Sin embargo, los niveles básicos también pueden variar de un país a otro, de acuerdo a los usos permitidos/aceptados de la melamina, sus análogos y cualquiera de los precursores cuya degradación produce melamina. Por ejemplo, los niveles básicos en los alimentos pueden ser más altos en los países que permiten el uso de ciromazina como medicamento veterinario en los animales o como plaguicida en los cultivos.

Niveles de base de la melamina en los alimentos

38. A partir de estudios realizados en condiciones controladas, con alimentos o alimentos simulados, así como condiciones difíciles para la preparación de muestras (altas temperaturas y sustancias ácidas), se prevé que en general serán inferiores a 1 mg/kg los niveles de base de la melamina presentes en los alimentos por migración desde vajillas que contienen melamina (67).

39. La tricloromelamina, que al descomponerse produce melamina, es un desinfectante cuyo uso está aprobado por la USFDA para materiales para envasar alimentos, salvo contenedores para leche (21 C.F.R. §178.1010(b)(10)), y es objeto de exención por una tolerancia que permite residuos de tricloromelamina cuando se utiliza en equipo y utensilios para elaborar alimentos, excepto para aplicaciones con lácteos (40 C.F.R. § 180.940). La USFDA estima una concentración de melamina de 0,14 mg/kg en los alimentos, con base en el supuesto de que todos los desinfectantes contienen tricloromelamina.

40. Se ha observado que la melamina es un metabolito de los plaguicidas hechos a base de triazina, como la ciromazina, y se encuentra en cultivos, aves de corral, rumiantes y otros animales. La ciromazina se puede

utilizar como insecticida, plaguicida o medicamento veterinario. Por lo general se espera que los residuos de melamina en las partes comestibles de hortalizas a las que se ha aplicado ciromazina sean inferiores a 1 mg/kg (67). Se encontraron estas concentraciones de melamina en la fruta de tomates, el follaje de lechugas, tallos y hojas de apio, plantas de papa y de frijol tratados con ciromazina (34,67). Sin embargo, el alcance de la presencia de melamina a consecuencia de la degradación de ciromazina o de otros compuestos a base de ciromazina dependerá de la tasa de aplicación de estos compuestos, la medida de su uso, así como del LMR para los plaguicidas o medicamentos veterinarios de cada país. Se ha informado que los residuos de melamina son aproximadamente el 10% de los residuos de ciromazina casi en todos los cultivos a los que se aplica ciromazina como plaguicida, con excepción de las vísceras comestibles y los hongos, donde los residuos de melamina presentaron una magnitud parecida a los de ciromazina (22, 61). La melamina y otros compuestos a base de triazina se pueden utilizar como fuentes de nitrógeno en las mezclas de fertilizantes a base de urea. No se tiene noticia de la presencia de melamina en cultivos alimentarios a consecuencia de su uso en fertilizantes.

41. La melamina puede llegar al medio ambiente desde otros usos legítimos y muy difundidos de melamina o compuestos precursores de melamina, como la fabricación de laminados, ignífugos, etc., así como de la producción industrial y eliminación de sustancias cuya degradación produce melamina, lo que conduce a la posibilidad de que ésta esté presente en las corrientes de agua. Sin embargo, los datos del contenido de melamina en el agua son limitados.

42. Se presentaron conjuntos de datos de las autoridades sanitarias de distintas partes del mundo para la reunión de expertos de la OMS (67). Se tomaron muestras de una gran variedad de alimentos no sólo para determinar adulteraciones sino para medir la melamina originada por una posible transferencia desde piensos y, en algunos casos, niveles de referencia. En los niveles de melamina de los datos presentados no se pudo distinguir fácilmente si el origen era contaminación de base o adulteración intencional, dado que un gran número de muestras se seleccionaron a consecuencia de la adulteración potencial. Sin embargo, los datos indicaron que la mayor parte de las muestras de alimentos analizadas se proporcionaron de acuerdo con un límite de notificación de 1 mg/kg, más que con un límite de detección, y que la mayoría de las muestras arrojaban resultados inferiores a dicho límite de notificación (67).

43. Se llevó a cabo un estudio del Ministerio de Salud del Canadá para determinar los niveles básicos de melamina en los preparados para lactantes, mediante LC-MS/MS, con un límite de detección de 0,004 mg/kg (32, 59). Se detectó la presencia de melamina en 60 de 80 preparados para lactantes analizados, y las concentraciones de los productos "como se compraron" fue de 0,0043 a 0,346 mg/kg. Las concentraciones estimadas de melamina en los productos "según se consumen", teniendo en cuenta los factores de reconstitución en los preparados concentrados y en polvo, fueron de 0,00053 a 0,0689 mg/kg.

44. Posteriormente se usó este método muy sensible para estudiar los niveles de melamina en otros productos que contienen leche o ingredientes derivados de la leche o la soja, y alimentos compuestos que contienen ingredientes lácteos, disponibles en los mercados asiáticos (n=246). En este estudio, las concentraciones de melamina fueron de 0,00435 a 0,282 mg/kg, donde sólo el 14% de artículos alimentarios individuales y el 11% de las muestras de productos compuestos con lácteos del estudio de las dietas totales presentaron niveles cuantificables de melamina (56). La reunión de expertos de la OMS utilizó este conjunto de datos para estimar la exposición alimentaria de base a la melamina a través de alimentos distintos de los preparados para lactantes. Otro estudio analizó una variedad de productos que contenían huevo, a base de soja, de hortalizas o pescado (57). Se pudo cuantificar melamina en 98 de las 378 muestras analizadas. Las concentraciones de melamina en productos que contenían huevo fue de 0,00507 a 0,47 mg/kg; en sucedáneos de la carne a base de soja, de 0,00408 a 0,0479 mg/kg; en productos de pescado y camarón, de 0,00409 a 1,10 mg/kg; y en productos de hortalizas los artículos variaron de 0,00464 a 0,688 mg/kg. Se detectó melamina con mayor frecuencia en los productos de pescado, camarón y hortalizas. Se observó que casi todos los alimentos compuestos con camarón del estudio de las dietas totales, recogidos después de 2001, contenían melamina.

Transferencia de melamina desde piensos o ingredientes de piensos hacia alimentos de origen animal

45. La presencia de base de melamina y ácido cianúrico en piensos animales puede obedecer a los usos permitidos en plaguicidas, fertilizantes, medicamentos veterinarios y aditivos para piensos. Está demostrada la transferencia potencial desde los piensos hacia alimentos de origen animal y hay datos de presencia de melamina en la leche, huevos y tejidos de animales/pescado, según lo reseña el Informe de la reunión de expertos de la OMS (67). Se detectaron concentraciones de melamina de 10 a 170 ng/g en músculo de

bovinos a los que se había suministrado ciromazina (17). También se documentó la presencia de melamina en leche de cabra de ejemplares que habían recibido ciromazina-C14 (Simoneux and Marco 1984, y Tortora 1991, como se documenta en 58). En una investigación de residuos de ciromazina y melamina en pollo, huevos, carne de bovino, de carnero y de cerdo, una muestra de carne de bovino presentó niveles detectables de ciromazina, mientras que no se encontró melamina en ninguna de las muestras (límite de determinación de 0,02 mg/kg) (9). También se han calculado niveles combinados de melamina y ciromazina de hasta 0,25 mg/kg en carne de pollo y huevos de gallinas que recibieron hasta 5 mg/kg de ciromazina en su alimento.

46. En otros informes más recientes (1) se indica que en Sudáfrica, y posiblemente en otras zonas, algunos lácteos pueden estar contaminados de melamina a consecuencia de la transferencia desde piensos elaborados con materias primas adulteradas con melamina, de viejas existencias que datan del caso de 2007 de los alimentos para mascotas. En consecuencia, se indicó que los piensos para el ganado contaminados de melamina pueden haber sido la fuente de bajos niveles de ppm de melamina presentes en algunos productos con contenido de leche, mientras que no hubo indicación directa de adulteración de los ingredientes lácteos con melamina (13, 52). Estudios posteriores en los que se suministraron intencionalmente piensos contaminados de melamina a vacas lecheras confirmaron la transmisión de melamina a la leche (13). Niveles residuales de melamina y ácido cianúrico se encontraron también en el tejido de pescados y mariscos, según estudios en los que se dosificaron grandes cantidades de melamina y ácido cianúrico a peces y mariscos por canalización intragástrica o por cápsulas orales (4, 41).

47. En estudios japoneses de piensos en los que se suministraron a vacas Holstein piensos con melamina en concentraciones de 50 o 100 mg/kg durante 28 días, las concentraciones de melamina en los músculos, la grasa, el hígado y el riñón llegaron a 0,46-0,69, 0,25-0,63 mg/kg, 0,58-1,0 mg/kg y 2,3-3,4 mg/kg, respectivamente (49). Las concentraciones de melamina encontradas en la leche llegaron a un máximo de 0,9 mg/kg y 2 mg/kg en los grupos de dosis bajas y altas, respectivamente, a dos días de la ingestión inicial. Las concentraciones de melamina en la leche cayeron a 0,1 mg/kg o por debajo, siete días después de que se retirara la melamina de la alimentación. Asimismo, se observó que la melamina se transfería a muestras de músculo, riñón e hígado de gallinas ponedoras. Las concentraciones de melamina en huevos llegó a un nivel de 0,7 mg y 1,6 mg/kg, respectivamente, en los grupos de dosis baja (30 mg/kg) y alta (60 mg/kg), a 12 días de la ingestión inicial de melamina. Las concentraciones de melamina en los huevos cayeron a 0,04 mg/kg o por debajo, de 7 a 14 días después de que se suspendiera el suministro de melamina en la alimentación (49). Las concentraciones de melamina en los músculos de truchas arcoíris y langostinos alimentados con piensos contaminados de melamina mostraron una firme correlación con las concentraciones de melamina presentes en los piensos. En todos los casos, las concentraciones de melamina en los músculos disminuyó al suspenderse el suministro de piensos contaminados (50).

Melamina en piensos e ingredientes para piensos

48. Como se dijo antes, la presencia de base de melamina en piensos puede obedecer al uso legal de plaguicidas, fertilizantes, medicamentos veterinarios y/o aditivos para piensos. Sin embargo, hay muy pocos datos de los niveles de melamina en piensos o en sus materias primas, lo que impide hacer cualquier distinción entre niveles de referencia y niveles de adulteración en piensos. El ácido guanidino acético (AGA), aditivo autorizado para piensos para aves de corral, puede contener hasta 15 mg/kg de melamina y hasta 25 mg/kg de melamina y compuestos estructuralmente afines (ácido cianúrico, amelina, amelida) como impurezas. El AGA se puede incorporar en los piensos en niveles de hasta 600 mg/kg de piensos. En estas circunstancias, el uso de AGA se traduciría en concentraciones muy bajas de melamina en los piensos (~0.009 mg MEL/kg de piensos) (20). Asimismo, se ha indicado que el uso de urea como aditivo para piensos (fuente de nitrógeno no proteica) podría traducirse en presencia de niveles bajos de melamina en los piensos, ya que se han observado niveles de melamina de hasta 50mg/kg y de ácido cianúrico de hasta 200 mg/kg como impurezas en la urea.

49. En 2007, después del caso de los alimentos para mascotas, las autoridades se enteraron de que se habían utilizado para fabricar algunos piensos (62) alimentos para mascotas contaminados de melamina por uso de ingredientes adulterados (concentrado de gluten de trigo y proteínas de arroz). Se ha señalado que la adulteración de piensos con melamina ha sido una práctica común (4, 67) y que la contaminación de los piensos pudo haberse producido desde el decenio de 1980 (7) y desde 2003 en piensos para cerdos (26). En el Informe de la reunión de expertos de la OMS se puede encontrar más información (67), así como en otros trabajos (34, 37). También se informó que se analizaron muestras de piensos terminados de 85 proveedores independientes de piensos para el ganado, tomadas de granjas para detectar la presencia de melamina; el 30% de las muestras presentó de 5 a 100 mg/kg, el 10% contenía más de 100 mg/kg (nivel máximo: 700

mg/kg), y no se detectó melamina por debajo del límite de determinación de 5 mg/kg en el restante 60% (52).

EXPOSICIÓN A TRAVÉS DE LOS ALIMENTOS

50. La reunión de expertos de la OMS estimó hipótesis de exposición a la melamina a través de los alimentos utilizando concentraciones de base y de adulteración de los alimentos (67). La exposición alimentaria estimada para lactantes a través de preparados adulterados con melamina en China en los niveles medianos documentados de la marca más contaminada, fueron de 8,6 a 23,4 mg/kg de peso corporal al día (40). Los dramáticos efectos en la salud de lactantes chinos puede explicarse por este nivel estimado de exposición, que equivale a cerca de 40 a 120 veces la IDA de 0,2 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, los investigadores chinos hicieron énfasis en que las muestras de preparados para lactantes recogidas no necesariamente eran representativas de los preparados para lactantes consumidos, que las concentraciones presentes en los preparados adulterados Sanlu variaban y que estos productos no necesariamente se consumían todo el tiempo. También se estimó la exposición alimentaria a otros alimentos que contenían niveles de melamina por adulteración. Con un enfoque muy prudente, la reunión de expertos estimó una exposición a través de los alimentos de 0,16 a 0,7 mg/kg de peso corporal al día para los adultos, por consumo de productos adulterados con melamina.

51. La reunión de expertos de la OMS también estimó la exposición de base a melamina por la alimentación utilizando los limitados datos sobre los niveles de base de melamina en diferentes alimentos, y datos del consumo de alimentos o estimaciones muy prudentes de exposición (p. ej., a partir del uso de tricloromelamina). Los datos de consumo de alimentos utilizados fueron: los 13 grupos de alimentación del SIMUVIMA/Alimentos (véase el Apéndice 2) para las estimaciones de exposición a la melamina por uso de criomazina; la Base de datos concisa europea sobre el consumo de alimentos, para la exposición a melamina por los niveles de base de melamina presentes en alimentos elaborados; y otros datos nacionales de exposición a melamina por consumo de preparados para lactantes con niveles de base de melamina (Cuadro 1). Resultó muy inferior a la IDA la exposición estimada por presencia de niveles basales de melamina de las distintas fuentes, incluida una estimación máxima de 13 µg/kg de peso corporal al día por migración de melamina desde la vajilla. Los datos disponibles fueron insuficientes para estimar la exposición a melamina por migración desde resinas de melamina formaldehído (p. ej., el revestimiento de latas de alimentos). No hubo disponibles para evaluación en la reunión de expertos otros datos de transferencia de melamina desde alimentos derivados de piensos. Las otras fuentes potenciales de exposición de base que no se examinaron por falta de datos son las del uso legal de melamina o criomazina y/o ácido cianúrico en fertilizantes, medicamentos veterinarios o aditivos para piensos, todos los cuales pueden producir bajos niveles de residuos en los alimentos. Cabe señalar que la exposición de base será diferente entre los países, de acuerdo a los usos aprobados de melamina y sustancias que pueden producirla (p. ej., criomazina, tricloromelamina) en sus respectivos países.

52. **Cuadro 1.** Exposición básica estimada a la melamina, de la Reunión de expertos de la OMS (tomado de la bibliografía (67))

Fuente	Exposición diaria estimada (µg/kg de peso corporal)	Observaciones
Preparados para lactantes	0,54 – 1,6	Exposición media
Otros alimentos	0,03 – 0,12	Adultos, exposición media
Desinfección en la elaboración de alimentos (tricloromelamina)	7	Adultos, estimación muy prudente
Migración desde plásticos que contienen melamina	13	Adultos, estimación prudente
Migración desde adhesivos que contienen melamina	< 0,35	Adultos, estimación prudente
Residuos del uso de ciromazina como plaguicida* (datos de experimentación agrícola; nivel mediano de residuos obtenidos en ensayos supervisados, MRES)	0,04 – 0,27	Adultos, estimación prudente

*Se supuso que las concentraciones de melamina eran del 10% de los niveles de ciromazina para los cultivos distintos de los hongos y las vísceras de mamíferos, para los cuales se supuso que las concentraciones son iguales a las de ciromazina.

GESTIÓN DE RIESGOS

Estrategias de gestión de riesgos en diversos países

53. Se informó que 47 países, sin contar aquellos que no documentaron sus resultados a la Red Internacional de Autoridades de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN) o los que no efectuaron análisis, recibieron productos contaminados de melamina o productos que contenían ingredientes adulterados con melamina procedentes de China, por distribución directa o indirecta (27). Unos 68 países prohibieron los alimentos, piensos o sus ingredientes retirados en respuesta al caso de 2008 en China, por temor a que contuvieran melamina. Las reacciones al descubrimiento de los alimentos contaminados de melamina fueron desde ninguna intervención hasta la prohibición completa de productos importados de leche o a base de leche, u otros productos procedentes de China (27, 38). Muchas autoridades normativas emitieron evaluaciones preliminares de riesgos para la salud y orientación sobre los niveles de melamina en los alimentos, aplicaron medidas de reglamentación provisionales mediante establecimiento de límites para la melamina en alimentos y piensos, y/o aplicaron medidas de control, como análisis aleatorios a todos los productos importados de China o análisis de productos implicados.

54. En el Apéndice 1 figura una lista de algunos países que establecieron límites o niveles de umbral para evaluar ulteriormente los riesgos y tomar medidas adecuadas de gestión de riesgos con relación a la melamina en los alimentos. En general, muchos países han considerado adecuados los límites o niveles de umbral de 1 mg/kg y 2,5 mg/kg de melamina en los alimentos, para distinguir entre la presencia inevitable de fondo de melamina y la adulteración inaceptable (67). Los límites más comunes de melamina establecidos por diferentes países fueron de 1 mg/kg para los preparados para lactantes y 2,5 mg/kg para otros alimentos de leche o a base de leche, o para todos los demás alimentos. La reunión de expertos de la OMS señaló que estos límites ofrecen un margen suficiente de inocuidad de cualquier exposición a la melamina a través de la alimentación, que pudiera representar un riesgo para la salud (67). Los niveles máximos presentados en este documento se basan, en parte, en los que ya están establecidos en muchos países.

55. En su evaluación de riesgos de octubre de 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (USFDA) utilizó una hipótesis de la peor situación, en la cual la mitad del total de la ingesta diaria de una persona (comúnmente estimada en 3 kg compuestos por 1,5 kg de alimentos líquidos y 1,5 kg de sólidos) estaba contaminada de melamina (63). Con este enfoque prudente, la USFDA consideró el nivel de melamina de 2,5 mg/kg en los alimentos distintos de los preparados para lactantes como límite de inocuidad correcto. Posteriormente, la USFDA estableció un nivel de 1 mg/kg para la melamina ó uno de sus análogos cuando están presentes en preparados para lactantes (64).

56. El Organismo de Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelandia (FSANZ) hizo una evaluación preliminar de riesgos de los alimentos con una IDA para la melamina de 0,63 mg/kg pc/día, obtenida en parte de la evaluación de riesgos de la USFDA para la melamina a partir del caso de 2007 de alimentos para mascotas (24). Concluyó que los niveles máximos para la melamina de 1 mg/kg en los preparados (en polvo) para lactantes y 2,5 mg/kg en alimentos a base de lácteos y alimentos que contienen ingredientes a base de lácteos se consideran apropiados como niveles de umbral para intervención ulterior. El FSANZ también indicó que un nivel de melamina superior a 2,5 mg/kg es indicativo de adulteración. Los niveles establecidos por FSANZ son niveles de umbral para intervención ulterior. Cuando se detectan niveles superiores a los de umbral, el riesgo que plantea el producto determinado se estimó en base al nivel de melamina detectada y a las probables pautas de consumo para ese alimento en particular, y se tomaron las medidas adecuadas de gestión de riesgos.

57. En Canadá se establecieron normas provisionales de 1 mg/kg de melamina en los preparados para lactantes y productos que son la fuente única de nutrición, y 2,5 mg/kg en otros productos alimentarios que contienen leche o ingredientes derivados de la leche, con base en una referencia toxicológica de 0,35 mg/kg pc/día y estimaciones prudentes de la ingesta (33). Después de los resultados de la reunión de expertos de la OMS, el Ministerio de Salud del Canadá redujo su NM para la melamina en los preparados para lactantes y productos que son la fuente única de nutrición a 0,5 mg/kg, debido a las diversas formas en que están presentes los preparados para lactantes en el mercado (listos para el consumo, concentrados y en polvo).

58. La Comisión Europea aplicó un nivel máximo de 2,5 mg/kg de melamina en productos compuestos que contienen leche, productos lácteos, soja o productos de soja y bicarbonato de amonio, procedentes de China (18, 19). La Comisión estableció que con base en los datos actuales, el nivel de 2,5 mg/kg de melamina es adecuado para distinguir entre los niveles generales inevitables de melamina y los niveles inaceptables de adulteración.

Niveles máximos propuestos del Codex

59. **Preparados para lactantes, nivel máximo propuesto de 1 mg/kg:** Los preparados para lactantes muchas veces son la única fuente de nutrición para los lactantes. Por este motivo se propone que se establezca un nivel máximo específico para los preparados para lactantes. Con base en los datos limitados sobre niveles de base, la exposición a melamina entre los lactantes de distintas edades y pesos se estimaron utilizando una concentración hipotética de melamina de 1 mg/kg en los preparados para lactantes listos para el consumo (es decir, leche líquida o preparados de soja) o en polvo (Cuadro 2), y altas tasas de consumo de preparados para lactantes adaptadas de la referencia 23. La ingesta más alta de melamina que se estimó del consumo de preparados en polvo para lactantes con un contenido máximo de 1 mg/kg de melamina de 0,0286 mg/kg de peso corporal, que equivale aproximadamente al 14% de la IDA de la OMS. Un nivel de 1 mg/kg de melamina en preparados listos para el consumo para lactantes puede conducir a una exposición que se aproxima a la IDA de la OMS de 0,2 mg/kg de peso corporal. Por este motivo, puede ser necesario examinar ulteriormente el consumo elevado de preparados para lactantes en los países que tienen preparados para lactantes listos para el consumo (es decir, leche líquida o soja) en el mercado. Se recomienda que para los países donde hay preparados para lactantes listos para el consumo se pondere el establecimiento de un NM más bajo para la melamina, como de 0,5 mg/kg, en esos preparados listos para el consumo.

60. Se ha recomendado que para que los preparados en polvo para lactantes cumplan el NM propuesto de 1 mg/kg, la leche cruda utilizada para fabricar dicho preparado no deberá contener concentraciones de melamina superiores a alrededor de 0,1 mg/L (Nestlé 2008, observaciones sin publicar presentadas al GTe sobre la melamina). Por lo tanto, la materia prima utilizada para elaborar productos deshidratados o concentrados deberá tener niveles más bajos de melamina para lograr que el producto final, si se analiza como se vende, cumpla con los NM propuestos. La información preliminar proporcionada por la Nestlé indica que las vacas alimentadas con piensos que contienen melamina en niveles de 5 mg/kg pueden aproximarse al nivel mínimo de melamina que puede contener la leche cruda para utilizarse en la elaboración de preparados en polvo para lactantes (52).

61. Cuadro 2. Ingesta estimada de melamina a través de preparados para lactantes (en polvo y listos para el consumo) basada en una concentración hipotética de melamina de 1 mg/kg (cifras de ingesta de preparados para lactantes tomados del Cuadro 6. *Definiciones de los grupos de lactantes presentados como opciones en el modelo de evaluación de riesgos de la referencia (23)*).

Grupo de lactantes	Peso (g)	Preparado para lactantes ingesta diaria (ml/kg pc)		Ingesta de melamina (mg/kg pc/día)	
		Listo	En polvo ^(a)	Listo	En polvo ^(a)
Peso en extremo bajo al nacimiento (Peso al nacer < 1 000 g)	800	150	21,4	0,15	0,0214
Peso muy bajo al nacimiento (Peso al nacer < 1500 g)	1250	200	28,6	0,2	0,0286
Peso bajo al nacimiento (Peso al nacer < 2500 g)	2000	200	28,6	0,2	0,0286
Neonato prematuro (Prior to 37 completed weeks)	2250	150	21,4	0,15	0,0214
Neonato nacido a término con peso no bajo (0 a 28 días de edad)	3600	150	21,4	0,15	0,0214
Lactante pequeño (29 días a 6 meses de edad)	5000	150	21,4	0,15	0,0214
Lactante mayor (6 a 12 meses de edad)	9000	55 ^(b)	7,9 ^(b)	0,055	0,0079

(a) Los preparados en polvo para lactantes suponen un factor de reconstitución séptuple.

(b) El valor supone que el preparado no es la única fuente de nutrición para los lactantes mayores.

62. **Alimentos (distintos de los preparados para lactantes) y piensos: nivel máximo propuesto 2,5 mg/kg** – Suponiendo una concentración hipotética de melamina de 2,5 mg/kg en todos los alimentos, se estimó la ingesta de melamina para la población general utilizando los 13 grupos de alimentación del SIMUVIMA/Alimentos (25) y un peso corporal de 60 kg (Cuadro 3). El porcentaje de contribución más alto de la ingesta estimada de melamina a la IDA de la OMS, suponiendo una concentración de 2,5 mg/kg en todos los alimentos, es de aproximadamente 47%. Como tal, el nivel máximo de 2,5 mg/kg de melamina en los alimentos (distintos de los preparados para lactantes) sería adecuado para proteger la salud humana; en particular porque la población adulta en general es menos susceptible por el peso corporal, en comparación con los lactantes que se tomaron en cuenta para establecer la IDA. Con los datos de presencia de melamina que hay actualmente, el límite de 2,5 mg/kg también se consideraría una referencia adecuada entre los niveles de base y de adulteración para la melamina.

63. También se propone un nivel máximo de 2,5 mg/kg en piensos, a la luz de la constatación cada vez mayor de la transmisión de melamina desde los piensos hacia los alimentos de origen animal. A falta de fuentes adicionales de contaminación de melamina, el límite de 2,5 mg/kg en los piensos aseguraría que se cumpla el mismo límite en los alimentos de origen animal aun con la hipótesis prudente de transmisión de los piensos a los alimentos del 100%. Los estudios de la transferencia de melamina desde piensos adulterados a la leche de vacas que consumen esos piensos indica que los niveles de melamina deberán controlarse en los piensos para garantizar que los productos terminados que contienen leche cumplan los NM propuestos (13,49,50,52). No hay datos empíricos sobre los niveles residuales de melamina en los piensos por uso de plaguicidas/insecticidas de ciromazina, pero nada indica que los niveles residuales de melamina en los piensos de tal uso superen el límite de 2,5 mg/kg con base en los niveles residuales observados en los cultivos después de aplicaciones repetidas de plaguicidas a base de ciromazina. Sin embargo, como se dijo antes, el alcance de la presencia de melamina por degradación de ciromazina o de otros compuestos a base de triazina dependerá de la tasa de aplicación de los mismos, la medida de su uso y de los LMR de cada país para los plaguicidas o medicamentos de uso veterinario.

64. **Cuadro 3.** Estimación del total de la ingesta de alimentos (g/persona/día), ingesta de melamina (mg/kg pc/día) suponiendo un 2,5 mg/kg en todos los alimentos, y contribución porcentual de las ingestas estimadas de melamina a la IDA de la OMS de 0,2 mg/kg pc/día para la población general, mundial, utilizando los 13 grupos de alimentación del SIMUVIMA/Alimentos y suponiendo un peso corporal de 60 kg.

SIMUVIMA/ Alimentos	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Grupos													
Dieta total (g/persona/día)	1 626,6	2 774,2	1 765,2	1 828,8	1 929,5	1 666,3	1 519,9	1 805,7	1 402,4	1 419,8	1 990,2	1 683,0	2 263,1
Ingesta estimada de melamina (mg/kg pc/día)	0,068	0,116	0,074	0,076	0,080	0,069	0,063	0,075	0,058	0,059	0,083	0,070	0,094
Distribución porcentual de la ingesta estimada de melamina respecto a la IDA de 0,2 mg/kg pc	33,9	57,8	36,8	38,1	40,2	34,7	31,7	37,6	29,2	29,6	41,5	35,1	47,1

Notas: Véase en el Apéndice 2 la lista completa de los países que corresponden a cada grupo de SIMUVIMA/Alimentos.

65. Si bien es posible que al usar las mismas tasas de consumo de alimentos los niños con peso corporal inferior pudieran exceder la IDA, la prudencia en la estimación de la exposición a la melamina garantiza todavía un margen adecuado de seguridad para estos grupos de edades. Los 13 grupos de alimentación del SIMUVIMA/Alimentos se consideran una estimación en exceso ya que se basan en hojas de balance alimentario (HBA). Como no se tiene en cuenta el desperdicio doméstico o personal, los datos de las HBA tienden a estimar ligeramente el consumo. Con base en encuestas nacionales, las estimaciones del promedio del consumo de alimentos de las HBA son aproximadamente un 15% más elevadas que el consumo promedio de alimentos efectivo en los peores casos (p. ej., determinadas frutas y otros artículos muy perecederos).

66. Las estimaciones de la ingesta de melamina del Cuadro 3 suponen que todos los alimentos contienen melamina en un nivel hipotético de 2,5 mg/kg. En la realidad, las incidencias de adulteración se han concentrado principalmente en alimentos que contienen proteínas (p. ej., el caso reciente en China se asoció a leche líquida contaminada y preparados para lactantes producidos con leche contaminada, u otros ingredientes de elevado contenido de proteínas), con excepción del bicarbonato de amonio.

67. El NM propuesto para la melamina en alimentos distintos de los preparados para lactantes se aplicaría a todos los productos alimentarios, incluidas las materias primas, ingredientes y alimentos terminados. En estas condiciones, los niveles de melamina resultarán todavía más bajos en los alimentos compuestos/terminados donde ya se aplicó el nivel máximo a la materia prima o a los ingredientes.

68. Algunos productos alimentarios pueden contener melamina sólo a causa de la transferencia desde los piensos y, por lo tanto, los niveles de melamina que puedan estar presentes en alimentos de origen animal (p. ej. carnes, huevos, etc.) a consecuencia de la transferencia, serán significativamente inferiores que el límite propuesto de 2,5mg/kg, si el nivel máximo también se aplica a los piensos e ingredientes para piensos.

69. Los limitados datos de los niveles de base de melamina en los alimentos, como los de los estudios del Ministerio de Salud del Canadá utilizados por la reunión de expertos de la OMS en su evaluación, indican que los niveles de base son inferiores a estos NM propuestos. Sin embargo, los datos siguen siendo insuficientes para establecer NM a partir de niveles de base comunes de usos aceptados de melamina y compuestos afines. Se puede examinar la reducción de los NM en fecha posterior, cuando haya más información de los niveles de base de la melamina en los alimentos. Los NM que se proponen ahora se basan en la inocuidad (teniendo en cuenta la IDA de la OMS para la melamina de 0,2 mg/kg pc/día), más que en un conjunto amplio de datos de los niveles de base de la melamina obtenidos de los usos aceptados de la melamina y los compuestos que al degradarse la producen. Se prevé que los NM propuestos protegerán adecuadamente al consumidor ya que parece fácil cumplir estos niveles de base mediante buenas prácticas agrícolas (BPA), buenas prácticas de fabricación (BPF) y buenas prácticas veterinarias (BPV), que excluyen la adulteración internacional. Sin embargo, cada país tiene que examinar sus usos aprobados de melamina y sustancias que pueden producir melamina (p. ej. criomazina, aditivos para piensos) y los niveles de uso de estas sustancias, con el fin de garantizar que los niveles de base efectivamente estén por debajo de los NM propuestos.

CONSIDERACIONES COMERCIALES

70. Las medidas nacionales correspondientes a la contaminación de los alimentos deberían evitar crear obstáculos innecesarios al comercio internacional de alimentos o productos alimentarios. El problema del uso fraudulento de melamina adquirió pronto una dimensión internacional y demostró las complejidades asociadas al comercio mundial de alimentos, piensos y sus ingredientes. Las medidas de protección sanitaria exigieron la ayuda y los esfuerzos coordinados de gobiernos y organizaciones de todo el mundo para ocuparse del gran número de productos que podían estar contaminadas, incluidos los productos compuestos elaborados con ingredientes procedentes de diversos países.

71. No se espera que los NM propuestos para la melamina creen obstáculos al comercio, su objetivo es excluir las prácticas fraudulentas de fabricación. Los datos disponibles, aunque son limitados, indican que los niveles de base de la melamina en los alimentos son inferiores a los NM propuestos. Los países que no tienen establecidos estos límites deberán tener conciencia del riesgo de convertirse indebidamente en mercados para productos que no cumplen las normas de los países donde sí hay NM establecidos. Estos límites tienen como finalidad ofrecer a países desarrollados y países en desarrollo una opción de gestión de riesgos, de base científica, y facilitar un enfoque armonizado para reducir los riesgos que representa la melamina. Autoridades normativas de todo el mundo han adoptado MN parecidos. No se considera que el costo previsto de control y aplicación supere los beneficios, pero se reconoce que ese costo será diverso entre los países y que habrá que examinarlo en cada país.

CONSIDERACIONES TECNOLÓGICAS/POSIBILIDADES TECNOLÓGICAS

72. La incidencia de productos alimentarios o de piensos contaminados de melamina es consecuencia del intento de falsificar el contenido aparente de proteínas para obtener ganancias económicas. Los métodos cuantitativos actuales para analizar el contenido total/proteína cruda (Kjeldahl/Dumas) se basan en la detección del contenido de nitrógeno, pero no pueden distinguir entre el nitrógeno de proteína y el de fuentes distintas de las proteínas. Deberían crearse métodos cuantitativos con mayor capacidad de discriminar la presencia de un contenido auténtico de proteínas (que no incluya los compuestos no proteicos en el total/proteína cruda) en los alimentos y los piensos, a fin de ayudar a evitar la adulteración. Las técnicas espectroscópicas cualitativas para evaluar la autenticidad de los ingredientes de los alimentos y los piensos, como la espectrografía con rayos infrarrojos, también pueden ayudar a detectar la presencia de melamina y otros compuestos imprevistos no proteicos, pero todavía no hay métodos que utilicen esta tecnología.

73. La melamina es sólo uno de los numerosos compuestos de bajo peso molecular con elevado contenido de nitrógeno. Dada la falta actual de métodos de análisis capaces de distinguir entre las fuentes proteínicas y no proteínicas de nitrógeno, persiste el riesgo de una posible contaminación con otros compuestos análogos a la melamina.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

74. Dada una posible distribución generalizada de productos adulterados en todo el mundo, y la falta de métodos de análisis cuantitativo de las proteínas que puedan distinguir entre el nitrógeno procedente de proteínas y el de origen no proteínico, y la ausencia de métodos de autenticación cualitativa para muestras de alimentos y piensos a base de proteínas, es necesario disponer de límites máximos en apoyo a las actividades de los gobiernos para discriminar entre la presencia inevitable de melamina en alimentos y piensos y las prácticas intencionales de adulteración, que no deberán tolerarse en ningún nivel. Los niveles máximos parecen el enfoque más adecuado para reducir los riesgos para la salud a partir de la incorporación intencional de melamina y teniendo en cuenta los límites de umbral máximos ya establecidos en algunos países.

75. Se recomienda que el CCCF pondere niveles máximos para la melamina de **1 mg/kg en los preparados (en polvo) para lactantes** y **2.5 mg/kg en los alimentos (distintos de los preparados para lactantes) y los piensos**. Se recomienda que en los países donde hay preparados listos para el consumo para lactantes (es decir, leche o soja líquidas) se considere establecer un nivel máximo más bajo para la melamina, de 0,5 mg/kg para dichos preparados. La posibilidad de transferencia de melamina desde los piensos hacia alimentos de origen animal refuerza la necesidad de poner límites a los piensos. Cabe señalar que cada país puede tener que examinar sus usos aprobados de melamina y de sustancias que pueden producir melamina (p. ej. ciromazina, aditivos para piensos), así como los niveles de uso de estas sustancias, a fin de garantizar que los niveles de base estén efectivamente por debajo de los NM.

76. Los limitados datos disponibles sobre los niveles de base de la melamina en los alimentos indican que los niveles de base están por debajo de los NM propuestos, pero los datos siguen siendo insuficientes para establecer NM a partir de los niveles de base comunes de usos aceptados de melamina y de sustancias que pueden producir melamina. Con base en estimaciones hipotéticas de la ingesta alimentaria y la IDA de la OMS para la melamina, se prevé que estos NM propuestos ofrezcan un margen suficiente de inocuidad. Sin embargo, se puede considerar un nuevo examen de la base de datos toxicológica en una fecha posterior cuando haya nuevos resultados toxicológicos, y revisar los NM cuando haya más información de los niveles de base de la melamina en los alimentos y los piensos.

77. También se requieren NM en parte para dar apoyo a las actividades de los gobiernos de distinguir entre la presencia inevitable de melamina en alimentos y piensos y la que procede de una adulteración intencional, y para evitar que se pongan posibles obstáculos comerciales a consecuencia de la presencia aceptable de melamina en alimentos y piensos. Los límites internacionales para la melamina en los alimentos y piensos facilitará prácticas armonizadas tanto para los países desarrollados como para los países en desarrollo, y contribuirá a la inocuidad del suministro de alimentos sin impedir injustamente un posible comercio.

78. El descubrimiento de melamina en un gran número de alimentos confirma la necesidad de establecer NM para todos los alimentos. Sin embargo, se reconoce que con base en factores y disposiciones de los reglamentos específicos de cada país, la verificación del cumplimiento puede ubicarse mejor y ser más eficaz desde el punto de vista de los costos en los productos o ingredientes primarios que en los productos finales terminados.

79. La adopción de NM puede necesitar que se creen y convaliden métodos analíticos para verificar el cumplimiento de los productos. La determinación de dicho cumplimiento se facilitaría mediante un método móvil, rápido y sencillo que se pueda utilizar fuera del laboratorio. Si bien en algunos países hay métodos validados, el CCCF podría querer pedir que se consulte al Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras (CCMAS) respecto a la elaboración de esos métodos de detección validados, en consideración de la disponibilidad e idoneidad de métodos analíticos en apoyo a la aplicación de los NM propuestos en la gran variedad de matrices de alimentos y piensos correspondientes.

80. Además, el CCCF también podría interesarse en pedir que el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras (CCMAS) examine la elaboración de nuevos métodos cuantitativos para las proteínas con mayor capacidad discriminativa ante la presencia de fuentes de nitrógeno no proteínicas, y técnicas cualitativas de autenticación complementarias aptas para detectar la presencia de compuestos no proteínicos imprevistos en muestras de alimentos y de piensos.

81. El CCCF también podría querer pedir que el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR) y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) contribuyan a la determinación y recopilación de información sobre potenciales residuos de base de melamina producidos por los usos autorizados de compuestos de triazina, como la ctiomazina, en los cultivos alimentarios y como medicamento veterinario.

82. Se necesita más investigación para generar datos que permitan estimar niveles sin efectos de dosis de referencia para las mezclas de melamina y análogos de la melamina. A partir de esos resultados se podrían estimar las IDA para toda la clase de compuestos (melamina y análogos de la melamina), que permitieran crear umbrales para la exposición total a la melamina y sus análogos, cuya modalidad de acción supuestamente es común.

BIBLIOGRAFÍA

1. AFMA (2008). Animal Feed Manufacturers Association: Animal Feed Manufacturers Investigate Contaminated Raw Materials With Melamine, South Africa. Press release 2, December 2008
2. Anderson KM, Day GM, Paterson MJ, Byrne P, Clarke N, and Steed JW (2008). Structure Calculation of an Elastic Hydrogel from Sonication of Rigid Small Molecule Components. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 47, 1058–1062.
3. Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, Clark SB, Madson MR, Giesecker CM, Miller RA, Rummel NG, Reimschuessel R (2008). Determination and confirmation of melamine residues in catfish, trout, tilapia, salmon, and shrimp by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12): 4340-4347.

4. Barboza D, Barrionuevo A (2007). Filler in animal feed is open secret in China. *New York Times*, 30 April 2007 (<http://www.nytimes.com/2007/04/30/business/worldbusiness/30food.html>).
5. Bradley EL, Boughtflower V, Smith TL, Speck DR, Castle L (2005). Survey of the migration of melamine and formaldehyde from melamine food contact articles available on the UK market. *Food Additives and Contaminants*, 22(6): 597-606.
6. Brown CA, Jeong KS, Poppenga RH, Puschner B, Miller DM, Ellis AE, Kang KI, Sum S, Cistola AM and Brown SA (2007). Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19: 525–531
7. Cattaneo P, Ceriani L (1988). Situazione attuale della melamina nelle farine di carne. *Technica Moliatoria*, 39 :28-32 (in Italian)
8. Chan EYY, Griffiths SM, Chan CW (2008). Public-health risks of melamine in milk products. *Lancet*, 372: 1444-1445.
9. Chou SS, Hwang DF, Lee HF (2003). High performance liquid chromatographic determination of cyromazine and its derivative melamine in poultry meats and eggs. *Journal of Food and Drug Analysis*, 11(4): 290-295.
10. Cianciolo RE et al. (2008). Clinicopathologic, histologic, and toxicologic findings in 70 cats inadvertently exposed to pet food contaminated with melamine and cyanuric acid. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(5): 729–737.
11. Codex Alimentarius Commission (2010). Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission, Procedural Manual, 19th Edition, World Health Organization Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2010.
12. Codex Alimentarius Commission (1995). Codex General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed, CODEX STAN 193-1995.
13. Cruywagen CW, Stander MA, Adonis M, Calitz, T (2009). Pathway confirmed for the transmission of melamine from feed to cow's milk. *Journal of Dairy Science*, 92: 2046-2050.
14. Desmarchelier A, Cuadra MG, Delatour T, Mottier P (2009). Simultaneous quantitative determination of melamine and cyanuric acid in Cow's Milk and Milk-Based Infant Formula by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 57 (16):7186-7193
15. Dobson RL, Motlagh S, Quijano M, Cambron RT, Baker TR, Pullen AM, Regg BT, Bigalow-Kern AS, Vennard T, Fix A, Reimschuessel R, Overmann G, Shan Y, Daston GP (2008). Identification and Characterization of Toxicity of Contaminants in Pet Food Leading to an Outbreak of Renal Toxicity in Cats and Dogs. *Toxicological Science*, 106 (1):251-262.
16. Dominguez-Estevéz M, Constable A, Mazzatorta P, Renwick AG, and Schilter B. Using urinary solubility data to estimate a level of safety concern of low levels of melamine (MEL) and cyanuric acid (CYA) present simultaneously in infant formulas. (*in press* *Journal of Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2010)
17. Epstein RL, Randecker V, Corrao P, Keeton JT, Cross HR (1988). Influence of heat and cure preservatives on residues of sulfamethazine, chloramphenicol, and cyromazine in muscle tissue. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 36(5): 1009-1012.
18. European Commission (2008a). Commission Decision 2008/798/EC, 14 October 2008, Imposing special conditions governing the import of products containing milk or milk products originating in or consigned from China, and repealing Commission Decision 2008/757/EC. Official Journal of the European Union L 273/18,15.10.2008 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:273:0018:0020:EN:PDF>).
19. European Commission (2008b), Commission Decision of 9 December 2008 amending Decision 2008/798/EC. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:331:0019:0020:EN:PDF>)
20. European Commission (2009), Summary record of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health held on 28 October 2009 in Brussels (Section: Animal Nutrition) (Section Biological Safety

of the Food Chain)
http://ec.europa.eu/food/committees/regulatory/scfcah/animalnutrition/sum_28102009_en.pdf

21. Fanelli GM, Bayer KH. (1974). Uric acid in non-human primates with special reference to its renal transport. *Annual Review of Pharmacology*, 14: 355-364.
22. FAO (2007). Evaluations—Cyromazine (169). Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/Download/2007_eva/Cyromazine.pdf).
23. FAO/WHO (2006). *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula: Meeting report, Microbial Risk Assessment Series 10. (<http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/mra10.pdf>)
24. FSANZ (2008). Melamine in foods from China. Food Standards Agency Australia New Zealand. (<http://www.foodstandards.gov.au/newsroom/factsheets/factsheets2008/melamineinfoodsfromchina/index.cfm>; updated 29 October 2008).
25. GEMS/Food (2006) GEMS/Food Consumption Cluster Diets, Regional per Capita Consumption of Raw and Semi-processed Agricultural Commodities, Prepared by the Global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food) (<http://www.who.int/foodsafety/chem/gems/en/index1.html>)
26. González J, Puschner B, Pérez V, Ferreras MC, Delgado L, Muñoz M, Pérez C, Reyes LE, Velasco J, Fernández V, García-Marín JF (2009). Nephrotoxicosis in Iberian piglets subsequent to exposure to melamine and derivatives in Spain between 2003 and 2006. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21:558-563
27. Gossner C M-E, Schlundt J, Embarek PB, Hird S, Lo-Fo-Wong D, Beltran JJO, Teoh KN, Tritscher, A (2009). The Melamine Incident: Implications for International Food and Feed Safety, the Melamine Incident: Food and Feed Safety. *Environmental Health Criterion – Commentary*, May 2009 (submitted paper). (<http://www.ehponline.org/docs/2009/0900949/abstract.pdf>)
28. Grases F, Cost-Bauzá A, Gomila I, Serra-Trespalle S, Alonso-Sainz F, del Valle JM (2009). Melamine Urinary Bladder Stone. *Urology*, 73 (6), 1262-1263.
29. Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Ai Y, Xu G, Zhu S, Yao C, Jiang L, Miao J, Zhang H, Zhao D, Liu X, Yao Y (2009). Melamine-Contaminated Powdered Formula and Urolithiasis in Young Children. *The New England Journal of Medicine*, 360 (11):1067-1074.
30. Hard GC, Flake GP, Sills RC (2009) Re-evaluation of Kidney Histopathology from 13-Week Toxicity and Two-Year Carcinogenicity Studies of Melamine in the F344 Rat Morphological Evidence of Retrograde Nephropathy. *Veterinary Pathology*, 46(6):1248-1257.
31. Hau A K-c, Kwan TH, Li P K-t (2009). Melamine Toxicity and the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20:245-250.
32. Health Canada (2008a). Survey and health risk assessment of background levels of melamine in infant formula allowed for sale in Canada. Ottawa, Ontario, Health Canada, Health Products and Food Branch, Food Directorate, Bureau of Chemical Safety, November 2008 (http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/melamine_survey-enquete_hra-ers-eng.php).
33. Health Canada (2008b). Health Canada's Human Health Risk Assessment Supporting Standard Development for Melamine in Foods. Health Canada, November 2008 (http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/melamine_hra-ers-eng.php)
34. Hilts C, Pelletier L (2009). Background paper on occurrence of melamine in foods and feed. Prepared for the WHO Expert Meeting on Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid in collaboration with FAO and supported by Health Canada, 1-4 December 2008. (http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine_3.pdf)
35. Hu P, Lu L, Hu B, Zhang C-R (2009). The size of melamine-induced stones is dependent on the melamine content of the formula fed, but not on duration of exposure. *Pediatric Nephrology*, 25(3):565-566.
36. Hsieh DPH, Chiang CF, Chiang PH, Wen CP (2009). Toxicological analysis points to a lower tolerable daily intake of melamine in food. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55:13-16.

37. INFOSAN (2008). Melamine-contaminated products, China. International food Safety Authorities Network, November 2008. (Emergency Alert Update No. 11)
38. Ingelfinger JR (2008). Melamine and the Global Implications of Food Contamination. *The New England Journal of Medicine*, 359(26):2745-2748.
39. Ishiwata H, Inoue T, Tanimura A (1986). Migration of melamine and formaldehyde from tableware made of melamine resin. *Food Additives and Contaminants*, 3(1): 63–70.
40. Jia X-D, Li N, Wang Z-T, Zhao Y-F, Wu Y-N, Yan W-X (2009). Assessment of Dietary Melamine Exposure from Tainted Infant Formula. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22:100-103.
41. Karbiwnyk CM, Andersen WC, Turnipseed SB, Storey JM, Madson MR, Miller KE, Giesecker CM, Miller RA, Rummel NG, Reimschuessel R (2009). Determination of cyanuric acid residues in catfish, trout, tilapia, salmon and shrimp by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 637(1–2): 101–111.
42. Lam C-W, Lan L, Che X, Tam S, Wong S S-Y, Chen Y, Jin J, Tao S-H, Tang X-M, Yuen K-Y, Tam P K-H (2009). Diagnosis and spectrum of melamine-related renal disease: Plausible mechanism of stone formation in humans. *Clinica Chimica Acta*, 402:150-155.
43. Langman CB (2009). Melamine, Powdered Milk, and Nephrolithiasis in Chinese Infants. *The New England Journal of Medicine*, 360(11):1139-1141.
44. Li G, Jiao S, Yin X, Deng Y, Pang X, Wang Y (2010). The risk of melamine-induced nephrolithiasis in young children starts at a lower intake level than recommended by the WHO. *Pediatric Nephrology*, 25:135-141.
45. Lim LO, Scherer SJ, Shuler KD, Toth JP (1990). Disposition of cyromazine in plants under environmental conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38(3): 860-864.
46. Liu G, Li S, Jia J, Yu C, He J, Yu C, Zhu J (2009). Pharmacokinetic study of melamine in rhesus monkey after a single oral administration of a tolerable daily intake dose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, doi:10.1016/j.yrtph.2009.09.014
47. Lu J, Xiao J, Yang D-J, Wang Z-T, Jiang D-G, Fang C-R, and Yang J (2009). Study on Migration of Melamine from Food Packaging Materials on Markets. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22:104-108.
48. Lund KH, Peterson JH (2006). Migration of formaldehyde and melamine monomers from kitchen- and tableware made of melamine plastic. *Food Additives and Contaminants*, 23 (9): 948-955.
49. MAFF (2010a). Summary of Studies on the Transfer of Melamine from Feeds to Tissues of Lactating Cows and Chickens. Japanese Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. Unpublished report submitted to e-WG.
50. MAFF (2010b). Studies on the transfer of melamine of finfish and prawns. Japanese Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. Unpublished report submitted to e-WG.
51. Patakioutas D, Savvas D, Matakoulis C, Sakellarides T, Albanis T (2007). Application and fate of cyromazine in a closed-cycle hydroponic cultivation of bean (*Phaseolus vulgaris L.*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(24): 9928–9935.
52. Pittet A, Robert F, Perrin C, Delatour T, Schilter B, Zbinden (2008). Cattle feed as the likely major source of trace levels of melamine (MEL) in milk products (unpublished Nestlé report, Dec. 5, 2008)
53. Puschner B, Poppenga RH, Lowenstine LJ, Filigenzi MS, Pesavento, PA (2007). Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19(6): 616–624.
54. Reimschuessel R, Giesecker CM, Miller RA, Ward J, Boehmer J, Rummel N, Heller DN, Nochetto C, de Alwis G.K, Bataller N, Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, Satzger RD, Crowe JB, Wilber NR, Reinhard MK, Roberts JF, Witkowski MR (2008). Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 69(9): 1217–1228
55. Thompson ME, Lewin-Smith MR, Kalasinsky VF, Pizzolato KM, Fleetwood ML, McElhaney MR & Johnson TO (2008). Characterization of melamine containing and calcium oxalate crystals in three dogs with suspected pet food-induced nephrotoxicosis. *Veterinary Pathology*, 45: 417–426.

56. Tittlemier SA, Lau BP-Y, Menard C, Corrigan C, Sparling M, Gaertner D, Cao X-L, Dabeka B (2010a) Baseline Levels of Melamine in Food Items Sold in Canada. Part 1:Dairy Products and Soy-based Dairy Replacement Products. (draft manuscript)
57. Tittlemier SA, Lau BP-Y, Menard C, Corrigan C, Sparling M, Gaertner D, Cao X-L, Dabeka B, Hilts C (2010b) Baseline Levels of Melamine in Food Items Sold in Canada. Part II: Egg, Soy, Vegetable and Fish Products. (draft manuscript)
58. Tittlemier SA (2010). Methods for the analysis of melamine and related compounds in foods: a review. *Food Additives and Contaminants*, 27:129-145.
59. Tittlemier SA, Lau BP-Y, Menard C, Corrigan C, Sparling M, Gaertner D, Pepper K, Feeley M (2009). Melamine in infant formula sold in Canada: occurrence and risk assessment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(12): 5340-5344.
60. Tolleson WH, Diachenko GW, Heller D (2009). Background paper on the chemistry of melamine alone and in combination with related compounds. Prepared for the WHO Meeting on Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid, in collaboration with FAO and supported by Health Canada, 1-4 December 2008.
61. U.S. EPA (1999). Cyromazine; pesticide tolerance. *Federal Register* volume 64, no. 178, September 15, 1999, pp. 50043-50050.
62. U.S. FDA (2007) Interim melamine and its analogues safety/risk assessment. Washington DC, United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, 25 May 2007 (<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164658.htm>)
63. U.S. FDA (2008). Interim safety and risk assessment of melamine and its analogues in food for humans. Silver Spring, MD, United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition, 3 October 2008 (<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164522.htm>)
64. U.S. FDA (2008). Update: Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans. United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, November 28 2008 (<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164520.htm>)
65. Wang I-J, Chen P-C, Hwang K-C (2009). Melamine and Nephrolithiasis in Children in Taiwan. *New England Journal of Medicine*, 360 (11): 1157-1158.
66. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ (2002). Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*, 40(3):355-360.
67. WHO (2009). Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid, Report of a WHO Expert Meeting, In collaboration with FAO and supported by Health Canada, Health Canada, Ottawa, Canada, 1-4 December 2008. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597951_eng.pdf)
68. Zhang X, Chen T, Chen Q, Wang L, Wan L-J (2009). Self-assembly and aggregation of melamine and melamine-uric/cyanuric acid investigated by STM and AFM on solid surfaces. *Physical Chemistry chemical physics*, 11: 7708-7712.
69. Zu S-L, Li J-H, Chen L, Bao Z-X, Zhang L-J, Li J-P, Chen J-H, Ji K-M (2009). Conservative Management of Pediatric Nephrolithiasis Caused by Melamine-Contaminated Milk Powder. *Pediatrics, Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 123 (6):1099-1102.

Apéndice 1:¹ Niveles máximos o de umbral para la melamina en diversos países, establecidos en la legislación de los mismos o creados para un marco de gestión de riesgos para la evaluación ulterior de éstos y la intervención apropiada para su gestión (a septiembre de 2009).

País	Autoridades normativas	Nivel máximo
Australia	Organismo de Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelandia (FSANZ)	1,0 mg/kg de melamina en los preparados para lactantes 2,5 mg/kg de melamina en alimentos a base de lácteos y alimentos que contienen ingredientes a base de lácteos
Canadá	Ministerio de Salud de Canadá, Organismo de Inspección de los Alimentos de Canadá	0,5 mg/kg nivel máximo provisional aplicado a los preparados para lactantes y a los productos únicos de nutrición, incluidos los que sustituyen la carne 2,5 mg/kg nivel máximo aplicado a alimentos que contienen leche e ingredientes derivados de la leche
China	Ministerio de Salud	1,0 mg/kg en preparados para lactantes 2,5 mg/kg en otros productos lácteos, incluida la leche y la leche en polvo, y en alimentos que contienen más del 15% de leche
Unión Europea	Comisión Europea	Prohibición de importar productos que contienen leche o productos lácteos, soja o productos de soja, destinados a usos nutricionales particulares para lactantes y niños pequeños 2,5 mg/kg nivel aplicado a productos alimentarios y de piensos que contienen leche o productos de leche, se extendió a la soja y productos de soja importados de China y al bicarbonato de amonio Se pueden hacer verificaciones aleatorias en otros productos alimentarios y de piensos con alto contenido de proteínas procedentes o entregados por China
Hong Kong	Gobierno de Hong Kong	1,0 mg/kg en la leche y en alimentos para niños de menos de 36 meses, mujeres gestantes y lactantes 2,5 mg/kg en otros alimentos (para establecer los límites examinó las normas de los Estados Unidos y la Unión Europea)
Japón	Ministerio de Salud, el Trabajo y el Bienestar Social	0,5 mg/kg en preparados para lactantes y otros alimentos para lactantes 2,5 mg/kg para todos los demás alimentos
Malasia	Ministerio de Salud	1,0 mg/kg en alimentos para lactantes 2,5 mg/kg en productos alimentarios para adultos
Nueva Zelandia	Autoridad de Inocuidad de los Alimentos de Nueva Zelandia (NZFSA)	1,0 mg/kg en preparados para lactantes 2,5 mg/kg en alimentos a base de lácteos y alimentos que contienen ingredientes a base de lácteos 5 mg/kg en ingredientes utilizados en la fabricación de alimentos
Nigeria	Organismo Nacional de Administración y Control de Alimentos y Medicamentos	Niveles adoptados utilizados por China
República de Corea	Administración de Alimentos y Medicamentos de Corea	No se detecta en alimentos para dietas especiales (preparados para lactantes, preparados de seguimiento, alimentos a base de cereales para lactantes y niños pequeños, otros alimentos para lactantes y niños pequeños, alimentos especiales para fines médicos) y productos preparados de leche (preparados de leche en polvo, preparados de leche, preparados de leche para un período del crecimiento, preparados de leche en polvo para un período del crecimiento, otros preparados de leche en polvo, otros preparados de leche) 2,5 mg/kg en otros alimentos y aditivos alimentarios
Sudáfrica	Ministerio de Salud	1,0 mg/kg en alimentos para niños menores de 36 meses y alimentos para dietas especiales 2,5 mg/kg para todos los demás alimentos
Suiza	Oficina Federal de Salud Pública	Niveles adoptados utilizados en la Unión Europea
Tailandia	Administración de Alimentos y Medicamentos de Tailandia; Ministerio de Tailandia de Desarrollo Pecuario	1,0 mg/kg de melamina o análogos de la melamina en leches modificadas para lactantes, leches modificadas de preparados de seguimiento para lactantes y niños, leche entera en polvo, leche parcialmente descremada en polvo, leche descremada en polvo, leche entera en polvo reconstituida, y leche parcialmente descremada en polvo reconstituida 2,5 mg/kg de melamina o análogos de la melamina en productos que contienen leche, todos los demás productos alimentarios (distintos de la leche y los productos que contienen leche) y en los piensos
Emiratos Árabes Unidos	Gobierno de los EAU	Requisitos establecidos para las importaciones de productos lácteos. Todo producto alimentario que contenga >15% de contenido lácteo deberá tener un certificado que haga constar que el contenido de melamina no excede las 2,5 ppm, a menos que el país exportador haya prohibido las importaciones de productos lácteos chinos
Estados Unidos de América	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (USFDA)	1,0 mg/kg en preparados para lactantes 2,5 mg/kg en alimentos distintos de los preparados para lactantes
Vietnam	Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, Ministerio de Salud	1,0 mg/kg en alimentos para niños menores de 36 meses 2,5 mg/kg para todos los demás alimentos y piensos para animales y para la acuicultura (establecidos en parte a través del examen de los NM de otros países)

¹ Límites establecidos o límites de umbral para la evaluación ulterior de riesgos y la intervención apropiada de gestión de riesgos.

Apéndice 2: Países de los grupos de alimentación del SIMUVIMA/Alimentos

A = Angola, Burundi, Camerún, República Centroafricana, Comoras, Côte d'Ivoire, Djibouti, Eritrea, Etiopía, Gabón, Guinea, Guinea Bissau, Liberia, Mauricio, Rwanda, Santo Tomé y Príncipe, Seychelles, Sierra Leona, Somalia, Uganda, Yemen

B = Chipre, Emiratos Árabes Unidos, España, Grecia, Israel, Italia, Líbano, Portugal, Turquía

C = Argelia, Egipto, Iraq, Jordania, Kuwait, Jamahiriya Árabe Libia, Marruecos, Arabia Saudita, República Árabe de Siria, Túnez

D = Albania, Armenia, Azerbaiyán, Belarús, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Georgia, República Islámica de Irán, Kazajstán, Kirguistán, ex República Yugoslava de Macedonia, República de Moldova, Rumania, Federación de Rusia, Serbia y Montenegro, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán

E = Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Francia, Hungría, Irlanda, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, Suiza

F = Estonia, Finlandia, Islandia, Letonia, Lituania, Noruega, Suecia

G = Afganistán, Bangladesh, Camboya, China, la India, Indonesia, Laos, Malasia, Mongolia, Myanmar, Nepal, Pakistán, Sri Lanka, Tailandia, Viet Nam

H = Bolivia, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Saint Kitts y Nevis, San Vicente y las Granadinas

I = Benin, Botswana, Cabo Verde, Ghana, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibia, Sudáfrica, Swazilandia, República Unida de Tanzania, Togo, Zambia, Zimbabwe

J = Burkina Faso, Chad, República del Congo, República Democrática del Congo, Gambia, Malí, Mauritania, Níger, Nigeria, Senegal, Sudán

K = Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Belice, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominica, República Dominicana, Ecuador, Granada, Guyana, Jamaica, Santa Lucía, Surinam, Trinidad y Tobago, Venezuela

L = Brunei Darussalam, República de Corea, República Popular Democrática de Corea, Fiji, Japón, Kiribati, Madagascar, Maldivas, Papua Nueva Guinea, las Filipinas, Islas Salomón, Vanuatu

M = Argentina, Australia, Canadá, Chile, los Estados Unidos, Nueva Zelanda, Uruguay