

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS
Nº 220

EVALUACION DE LOS PELIGROS DE CARCINOGENESIS QUE ENTRAÑAN LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS

**Quinto Informe
del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos
en Aditivos Alimentarios**

	Página
Introducción	1
Antecedentes científicos	3
Procedimientos de ensayo	6
Interpretación	17
Medidas que deben adoptarse	25
Investigaciones necesarias.	27
Recomendaciones a la FAO y la OMS	29
Resumen	30
Anexo 1. Información relativa a diversos aditivos alimentarios y sustancias contaminadoras de los alimentos examinada por el Comité.	33
Anexo 2. Información que se considera conveniente incluir en las publicaciones en que se describan investigaciones sobre acción cancerígena	45

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
GINEBRA
1961

© FAO y OMS 1961
Impreso en Italia

**COMITE MIXTO FAO/OMS DE
EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS**

Ginebra, 12-19 de diciembre de 1960

Miembros

Dr. Eldon M. Boyd, Professor of Pharmacology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá

Profesor E. Boyland, Chester Beatty Research Institute, Fulham Road, Londres, Inglaterra

Mr. H. Cheftel, Directeur du Laboratoire de Recherches, Etablissements Carnaud Basse Indre, 71 av. Edouard Vaillant, Billancourt (Sena), Francia

Profesor H. Druckrey, Laboratorio de Clínica Quirúrgica de la Universidad, Hugstetterstrasse 55, Friburgo de Brisgovia, Alemania

Profesor A. C. Frazer, Department of Medical Biochemistry and Pharmacology, University of Birmingham, Inglaterra (*Presidente*)

Sr. H. van Genderen, Jefe del Laboratorio de Farmacología y Toxicología del Instituto Nacional de Sanidad, Utrecht, Países Bajos (*Vicepresidente*)

Dr. J. A. Miller, Professor of Oncology, The McArdle Memorial Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, E.U.A.

Dr. B. L. Oser, Food and Drug Research Laboratories, Inc., Maspeth 78, Nueva York, E.U.A.

Profesor L. Shabad, Director Auxiliar, Instituto de Oncología Experimental y Clínica de la Academia de Ciencias Médicas de la U.R.S.S., Moscú

Dr. P. Shubik, Professor of Oncology, Chicago Medical School, Chicago 8, Illinois, E.U.A.

Dr. A. Tannenbaum, Department of Cancer Research, Michael Reese Hospital and Medical Centre, Chicago 16, Illinois, E.U.A.

Profesor R. C. J. Truhaut, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Université de Paris, et Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France, Francia

Observador (invitado por la FAO):

Dr. P. E. Johnson, Executive Secretary, Food Protection Committee, National Research Council, 2101 Constitution Avenue, Washington 25, D.C. E.U.A.

Secretaría:

Dr. M. G. Allmark, Especialista en Aditivos Alimentarios, Nutrición, OMS (*Secretario adjunto*)

Dr. A. G. van Veen, Jefe de la Subdirección de Elaboración y Preparación de Alimentos, Dirección de Nutrición, FAO (*Secretario adjunto*)

Dr. C. Agthe, Especialista en Aditivos Alimentarios, Nutrición, OMS

Dr. R. C. Burgess, Jefe, Nutrición, OMS

Dr. L. Verhoestraete, Director, División de Protección y Fomento de la Salud, OMS

INTRODUCCION

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios se reunió en Ginebra del 12 al 19 de diciembre de 1960. La reunión fue abierta por el Dr. P. N. Kaul, Subdirector de la OMS, en nombre del Director General de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y del Director General de la Organización Mundial de la Salud. El Profesor A. C. Frazer y el Sr. H. van Genderen fueron elegidos por unanimidad Presidente y Vicepresidente, respectivamente, de la reunión. El Comité constaba de doce miembros invitados por la FAO y la OMS. Asistió también, invitado por la FAO, un observador del Comité para la Protección de Alimentos, del Consejo Nacional de Investigaciones de los Estados Unidos de América.

Como consecuencia de las recomendaciones de la Conferencia Mixta FAO/OMS sobre Aditivos Alimentarios, celebrada en septiembre de 1955,¹ se han celebrado cuatro reuniones del Comité Mixto de Expertos y se han publicado informes referentes a: « Principios generales que regulan el empleo de aditivos alimentarios: Primer informe »,² « Métodos de ensayo toxicológico de los aditivos alimentarios: Segundo informe »,³ « Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (Sustancias conservadoras antimicrobianas y antioxidantes) »⁴ y « Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (Colorantes alimentarios) ».⁵

¹ Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1956, N° 11; *Org. Mund. Salud, Ser. inf. técn.*, 1956, 107.

² Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1957, N° 15; *Org. Mund. Salud, Ser. inf. técn.*, 1957, 129.

³ Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1958, N° 17; *Org. Mund. Salud, Ser. inf. técn.*, 1958, 144.

⁴ Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (1958). *Tercer Informe* (Documento de trabajo inédito WHO/Food Add./15).

⁵ Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (1959). *Cuarto Informe* (Documento de trabajo inédito WHO/Food Add./17).

La presente reunión se convocó obedeciendo a una recomendación del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios reunido en Ginebra, en junio de 1957, según la cual la FAO y la OMS debían encomendar el problema de la posible acción cancerígena de los aditivos alimentarios a un grupo de expertos apropiado. El presente informe, aprobado por unanimidad, es el resultado de las deliberaciones del Grupo.

Atribuciones del Comité

En las cartas de invitación, los Directores Generales de la FAO y de la OMS informaban que, de acuerdo con la recomendación antes citada, el Comité debe considerar el problema de la evaluación del peligro de carcinogénesis que entrañan los aditivos alimentarios. El Comité estimó que, aunque en las reuniones anteriores se ha atendido sobre todo a los aditivos alimentarios, sería apropiado incluir en este caso en las deliberaciones las sustancias contaminadoras de los alimentos y las que existen naturalmente en ellos.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En los últimos años se han publicado diversos informes relativos a la evaluación del peligro de carcinogenia derivado de la contaminación de los alimentos o del empleo de aditivos alimentarios.¹⁻⁵ El examen de estos documentos revela ciertas consideraciones generales que pueden servir de base para el examen de los problemas relativos a la evaluación del peligro de carcinogenia. Estas consideraciones concuerdan ampliamente con los principios generales expuestos en el segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, de 1958.⁶

El Comité aprueba por unanimidad los siguientes principios básicos generales:

- 1) Los aditivos alimentarios deberán utilizarse en beneficio del consumidor; no deberá permitirse su empleo cuando con ello se pretenda engañar o equivocar a aquél.
- 2) El uso de ciertos aditivos alimentarios está justificado puesto que la actual situación en lo que respecta a los abastecimientos mundiales de alimentos hace imperativo idear buenos procedimientos tecnológicos alimentarios y utilizarlos en la máxima medida.

¹ Unión Internacional contra el Cáncer (1957) *Resolutions of the First Symposium*, Roma, 11-15 de agosto de 1956; (1961) *Recommendations of the Second Symposium*, Tokio, 9-13 de octubre de 1960 (documentos en ciclostilo).

² United States of America, National Research Council, Food Protection Committee (1959) *Report*, Wáshington.

³ United States of America, President's Science Advisory Committee, Panel on Food Additives (1960) *Report*, Wáshington.

⁴ Permanent European Committee for Research on the Protection of the Population against Chronic Toxic Hazards (1954) *First report*, Bad Godesberg; (1957) *Report of the 3rd. Meeting*, Ascona; *Mitt. Lebensm. Hyg.*, Berna, 48, Cuaderno 4; (1958) *Report of the 4th Meeting*, Montecatini, Roma.

⁵ Ministerio de Sanidad de Inglaterra y Gales, Committee on Medical and Nutritional Aspects of Food Policy (1960) Carcinogenic risks in food additives and pesticides. *Monthly Bull. Minist. Hlth. Lab. Serv.*, julio.

⁶ Reuniones de la FAO sobre nutrición, *Serie de informes*, 1958, N° 17; *Org. Mund. Salud, Ser. inf. técn.*, 1958, 144.

- 3) Los alimentos y todas las sustancias químicas y los procedimientos que actualmente se usan en la preparación y distribución de alimentos deberán someterse a un examen adecuado para asegurar un riesgo mínimo en su empleo, en caso de que esto no se haya hecho ya, o a menos que se sepa previamente que este examen es innecesario.
- 4) Todas las sustancias químicas o los procedimientos que se propongan en adelante deberán someterse a un examen apropiado, antes de aprobar su empleo, con el fin de reducir al mínimo los peligros.
- 5) La presencia de sustancias cancerígenas en los alimentos podría ser un factor importante en la formación de lo que se considera cáncer espontáneo en el hombre y en los animales.
- 6) Como se ha demostrado la existencia de relaciones entre la dosis y la reacción en el caso de los agentes cancerígenos, la reducción de la cantidad de estas sustancias en los alimentos al mínimo posible puede que sea una de las medidas eficaces para prevenir el cáncer.
- 7) Son muchos los factores que pueden influir la relación dosis-reacción en la carcinogénesis. Su complejidad es tal que todo el mundo conviene en que por ahora no puede determinarse, mediante datos experimentales, un nivel de seguridad contra la carcinogénesis en los alimentos del hombre.
- 8) La eliminación, o al menos la reducción al mínimo, de todas las sustancias probadamente cancerígenas en la dieta del hombre y de los animales que le sirven de alimento es un objetivo perfectamente justificado.

En los años últimos son varios los aditivos alimentarios o las sustancias contaminadoras de los alimentos de que se ha sospechado que son cancerígenos. Como procedimiento práctico para abordar los problemas planteados en este aspecto, el Comité ha examinado las pruebas existentes y las medidas tomadas con respecto a varias de estas sustancias. Quedaron de manifiesto muchos puntos interesantes, los más importantes de los cuales son:

- 1) La evidente falta de información acerca de la toxicidad o del posible efecto cancerígeno de muchos aditivos alimentarios.
- 2) La inadecuación del planteamiento, la realización y la interpretación de algunos experimentos o de las informaciones contenidas en ciertas publicaciones de esta especialidad y la falta frecuente de pruebas confirmativas.

- 3) La necesidad de una detallada evaluación patológica de toda lesión observada en estudios experimentales.
- 4) Las dificultades que surgen en la interpretación de la formación de sarcomas locales en los puntos de inyección.
- 5) La dificultad de excluir por completo actualmente de los alimentos, de los procedimientos empleados en su preparación y de las sustancias que se ponen en contacto con los alimentos las sustancias contaminadoras cancerígenas.
- 6) La posibilidad de que alguno de los componentes naturales de la alimentación o incluso un nutriente fundamental, como por ejemplo el selenio, pueda entrañar riesgo de carcinogenia. Es evidente que estas sustancias no pueden excluirse totalmente de la alimentación.
- 7) La dificultad de llevar a cabo e interpretar estudios epidemiológicos.
- 8) La gran diversidad de colorantes alimentarios, muchos de los cuales parece que no han sido suficientemente ensayados, que figuran en las listas autorizadas de los diferentes países.
- 9) La necesidad de determinar por separado el peligro de carcinogenia de cada sustancia.

La información recopilada pareció de interés suficiente para justificar su inclusión en este informe, constituyendo el Anexo 1 (véase pág. 33). No obstante, en el tiempo de que ha dispuesto el Comité ha sido imposible que este anexo sea tan exacto y completo como hubiera sido de desear. El Comité quisiera subrayar, además, que no se ha intentado valorar las pruebas que se presentan. Los datos reunidos sirven únicamente para dar una idea práctica de algunos de los problemas reales que se plantean en este campo.

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO

Introducción

De los trabajos publicados resulta evidente que los ensayos efectuados con animales de laboratorio no pueden proporcionar una prueba irrefutable de la inocuidad o de la naturaleza cancerígena de una determinada sustancia para la especie humana. Sin embargo, es tranquilizador saber que las acciones cancerígenas conocidas de ciertas sustancias químicas en el hombre son análogas en muchos aspectos a las que se observan en los animales de laboratorio. Por ello, aun cuando no sea más que por prudencia, y en la medida factible, debe determinarse en animales de laboratorio la acción cancerígena de las sustancias empleadas como aditivos alimentarios o de las que contaminan los alimentos. Los resultados de tales ensayos permitirán saber con bastante precisión si estas sustancias deben emplearse o no en la alimentación del hombre. Por tanto, es necesario elaborar procedimientos prácticos para determinar la posible acción cancerígena dentro de los límites de los conocimientos actuales.

Es conveniente investigar a fondo todos los aditivos alimentarios y todas las sustancias contaminadoras de los alimentos. Sin embargo, hay que reconocer que son muchas las sustancias que quedan por estudiar y que en algunas listas autorizadas figuran sustancias que al parecer no han sido ensayadas. El Comité reconoce también que los medios y el personal experimentado con que se cuenta para efectuar tales estudios son limitados y es posible que lo sigan siendo durante un tiempo que no puede preverse. Por ello, los ensayos que se propongan deberán ser relativamente sencillos y no exigirá más tiempo del necesario para permitir ensayar el mayor número posible de aditivos alimentarios en un plazo de tiempo razonable.

Como se señala en el segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (Métodos de Ensayo Toxicológico

de los Aditivos Alimentarios),¹ los detalles de los ensayos de la posible acción cancerígena de los aditivos alimentarios son de la incumbencia de los hombres de ciencia. No obstante, se pueden formular algunas recomendaciones de carácter general y especial para que las investigaciones resulten lo más informativas posible y aceptables internacionalmente.

Alcance de los ensayos necesarios

Al decidir el alcance de los ensayos necesarios en el caso de una sustancia determinada hay que tener en cuenta diversos factores, a saber: la naturaleza de la sustancia, las impurezas presentes, el uso a que se destina la sustancia, el alimento particular de que se trate, la cantidad en que presumiblemente se va a ingerir, y la edad y el estado físico de los principales consumidores. Estas consideraciones permitirían establecer prioridades razonables en el ensayo y de este modo se obtendrían garantías más amplias en el menor tiempo posible.

La garantía mínima

El Comité ha adoptado el criterio de que la garantía mínima debe consistir en la investigación de la incidencia de tumores en un ensayo de toxicidad crónica, tal como se expone en términos generales en el segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. En opinión del presente Comité, este ensayo deberá comprender el estudio de un número adecuado de animales de dos especies (por ejemplo, ratas y ratones) a los que se administre una dosis apropiada de la sustancia en cuestión durante toda su vida. Cuando se consideren necesarias mayores garantías, por causa de la naturaleza del aditivo alimentario o del fin a que se destine, se recomienda efectuar otros ensayos, por ejemplo, el empleo de una vía de administración parenteral apropiada, o estudios en animales de otras especies.

Consideraciones generales

En todos los ensayos con animales de laboratorio, cualquiera que sea la vía de administración, hay que tener en cuenta ciertos factores. Estos factores son:

¹ *Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1958, N° 17, Org. Mund. Salud, Ser. inf. técn., 1958, 144.*

Identidad y pureza de la materia sometida a ensayo

Las observaciones que sobre las características físicas y químicas se hacen en el segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios se aplican también a los estudios especiales de la actividad cancerígena de los aditivos alimentarios. Es importante que las muestras que se vayan a examinar sean representativas de la composición del material destinado al consumo humano y que las propiedades y las pruebas físicas y químicas que sirvan para la identificación de las muestras (por ejemplo, los espectros de absorción o el análisis cromatográfico) se describan detalladamente.

Conviene obtener y conservar una muestra para hacer con ella todo el ensayo, pero cuando la sustancia sea inestable, o cuando, por otras razones, sea necesario emplear muestras de lotes diferentes, habrá que comprobar cuidadosamente la identidad de cada partida nueva. Deberá disponerse de información suficiente acerca de la presión de vapor y la estabilidad, con objeto de decidir si la sustancia puede administrarse o no a los animales mezclada con los alimentos o con el agua de beber y la frecuencia con que deben prepararse tales mezclas.

La identificación de las muestras destinadas al ensayo de las sustancias contaminadoras de los alimentos presenta dificultades, sobre todo cuando se desconoce la composición exacta de dichas sustancias. Por ejemplo, ciertos residuos de plaguicidas pueden presentarse principalmente en forma de productos de escisión o de reacción. Al preparar las muestras para el ensayo hay que tener en cuenta estos posibles cambios. En casos especiales puede que sea necesario someter a ensayo el producto alimenticio tratado, en vez del plaguicida o de sus productos de reacción conocidos.

Animales que deben emplearse y duración de los experimentos

Los ensayos se harán con animales de ambos sexos de al menos dos especies y durante toda la vida de los animales. En la mayoría de los casos estas especies serán ratas y ratones. Los hamsters (*Cricetus cricetus*) o los perros podrían ser adecuados, pero los cobayos, por ejemplo, parece que son resistentes a algunas sustancias cancerígenas conocidas. El empleo de perros en los ensayos de acción cancerígena presenta inconvenientes. Debido a los gastos de mantenimiento, es difícil utilizar un número de perros suficiente para descubrir una incidencia de cáncer baja y, además, este animal vive de 12 a 15 años.

Los animales empleados deberán haberse criado en el laboratorio donde se efectúen los ensayos. Las características de la colonia, incluida la sensibilidad a las sustancias cancerígenas, deberán conocerse y se registrarán los casos de tumores espontáneos. Los animales no consanguíneos o los de cruzamiento aleatorio son generalmente aceptables. Cuando se utilizan castas puras hay que emplear dos castas por lo menos. Es ventajoso utilizar híbridos F_1 de dos castas puras de animales.²

El tratamiento se iniciará cuando los animales sean jóvenes: en el caso de los roedores, poco después del destete. Los animales deben mantenerse en buenas condiciones y habrán de estar en lo posible libres de parásitos y de enfermedades infecciosas, especialmente de las que pueden acortar su vida u ocasionar la producción de tumores.

Número de animales

El número de animales de cada grupo habrá de ser suficiente para obtener resultados estadísticamente fidedignos. Por ejemplo, cuando no aparecen tumores en el grupo de comprobación deberá haber por lo menos cuatro tumores en el grupo de experimentación para que el resultado pueda considerarse significativo a un valor de P de 0,025 (véase el cuadro siguiente tomado de Boyland³).

<i>Número de animales de cada grupo</i>	<i>Porcentaje de incidencia mínima en los grupos de experimentación que puede considerarse significativa ($P = 0,025$) *</i>
4	100,0
6	66,7
10	40,0
15	26,7
20	20,0
25	16,0
30	13,3
35	11,4
50	8,0
75	5,3
100	4,0

*Cuando no aparecen tumores en los animales de comprobación y cuando números iguales de animales de comprobación y de experimentación alcanzan la edad en que aparecen los tumores.

² Boyland, E. (1958), *Brit. Med. Bull.* 14, 93.

³ Boyland, E. (1957), *Acta Un. int. Cancr.* 13, 271.

En la mayoría de los casos, sin embargo, aparecen tumores también en el grupo testigo. En el Cuadro 1 se presentan las incidencias relativas necesarias para que una diferencia entre los dos grupos sea significativa, para un valor de P de 0,05. Esto puede aplicarse a cada tipo de tumor separadamente o a la suma de todos los tumores observados en cada grupo, cuando los tumores son de igual tipo y, por lo tanto, comparables. La comprobación de resultados negativos, especialmente importante en la investigación de aditivos alimentarios, presenta más dificultades. Incluso con límites de seguridad razonables, sería necesario emplear varios centenares de animales por grupo de experimentación para excluir la posibilidad de una incidencia aleatoria de tumores del 1 por ciento sobre la incidencia en el grupo testigo. Es ilusorio sugerir el empleo de tales cantidades de animales. Por el contrario, es preciso confiar en que se produzca una reacción en un porcentaje mayor de animales cuando se utilizan dosis muy superiores a las recomendadas para el consumo humano.

Como, frecuentemente, a la aparición de los tumores precede un largo período de latencia, habrá que tener en cuenta la mortalidad probable a fin de que quede un número suficiente de supervivientes para la evaluación. En el caso de una reacción negativa, 20 animales por lo menos de cada sexo deberán sobrevivir en cada uno de los diferentes grupos durante dos años si se utilizan ratas, y 80 semanas si se utilizan ratones.

Dieta

La dieta fundamental utilizada en los estudios toxicológicos por ingestión deberá ser una dieta sabrosa y nutricionalmente completa para la especie de que se trate, a la que permitirá un desarrollo, una reproducción y un ciclo vital normales. Sin embargo, habrá que evitar el empleo de cantidades excesivas de todo nutriente esencial. Se detallará con todo cuidado la composición de la dieta fundamental y, para poder vigilar directamente su uniformidad, la dieta se preparará preferiblemente en el mismo laboratorio en que se hagan las investigaciones. Cuando se utilicen raciones comerciales deberá conocerse su composición tanto con respecto a los ingredientes como a las concentraciones de nutrientes y habrá que obtener una seguridad satisfactoria de la constancia de su composición. En las investigaciones de la acción cancerígena es esencial evitar la contaminación de los alimentos y las jaulas con insecticidas,

CUADRO 1. — DIFERENCIAS ENTRE DOS GRUPOS NECESARIAS PARA LA SIGNIFICACIÓN A UN VALOR DE P DE 0,05*

50 ANIMALES POR GRUPO		40 ANIMALES POR GRUPO		30 ANIMALES POR GRUPO		20 ANIMALES POR GRUPO		10 ANIMALES POR GRUPO	
Incidencia en el grupo menos afectado**	Incidencia en el grupo más afectado	Incidencia en el grupo menos afectado**	Incidencia en el grupo más afectado	Incidencia en el grupo menos afectado**	Incidencia en el grupo más afectado	Incidencia en el grupo menos afectado**	Incidencia en el grupo más afectado	Incidencia en el grupo menos afectado**	Incidencia en el grupo más afectado
0	6	0	6	0	6	0	6	0	5
2	8	2	8	1	8	1	7	1	7
5	13	4	11	3	11	2	9	2	8
10	19	8	17	6	14	4	11	3	9
15	25	12	21	9	17	6	13	4	10
20	30	16	25	12	20	8	15	5	10
25	35	20	29	15	23	10	17	6	—
30	40	24	33	18	26	12	18	7	—
35	44	28	36	21	28	14	20	8	—
40	47	32	38	24	30	16	—	9	—
45	—	36	—	27	—	18	—	—	—

* Tomada de United States of America, National Research Council, Food Protection Committee (1959), *Nat. Acad. Sci. Publ.* 749. Téngase presente que este cuadro se aplica únicamente a cada tipo de tumor por separado.

** « Menos afectado » se refiere, por lo general, al grupo de comprobación.

desinfectantes o detergentes, y, en el caso de las dietas comerciales en píldoras, con restos de lubricantes.

Para poder registrar con precisión el consumo de alimentos, éstos deben administrarse en estado seco, pero si ello no es posible por el carácter húmedo o flúido de la materia objeto del ensayo, se tomarán precauciones especiales para poder medir adecuadamente las cantidades ingeridas. El efecto de la ranciedad oxidativa de los componentes grasos se reducirá añadiéndolos a intervalos semanales o aún más frecuentemente, conservando en refrigeradoras las grasas, los aceites y los alimentos que los contienen, y rellenando con frecuencia las vasijas en que se presentan a los animales.

Las sustancias objeto de ensayo no deberán añadirse a los alimentos cuando aquéllas sean inestables o puedan reaccionar con cualquiera de los componentes de la dieta. En tales casos puede emplearse la administración oral o intragástrica directa, siempre que los animales de comprobación se traten análogamente con un placebo. Cuando las sustancias que se va a ensayar se mezclan con los alimentos, el mezclado deberá asegurar una distribución uniforme de aquéllas. En el caso en que sea necesario un disolvente o vehículo, éste se añadirá también a la ración del grupo de comprobación. No se empleará ningún disolvente que deje residuos al evaporarse.

Cuando las sustancias sometidas al ensayo se incorporen a la ración de ratas jóvenes en rápido desarrollo, habrá que registrar la disminución de la ingestión de alimentos relativa al peso corporal. Esto se aplica también a las ratas hembras durante la gestación. Para mantener la uniformidad de las dosis en este período, la concentración en la dieta de la sustancia que se ensaya puede ajustarse en la forma que se indica en el Cuadro 2.

En los estudios que se prolongan durante toda la vida de los animales, los registros periódicos del consumo de alimentos, efectuados a intervalos apropiados en animales representativos de cada grupo de ensayo y de cada grupo testigo, deberán servir de base para comprobar las dosis reales de sustancias sometidas a ensayo que han sido consumidas.

Examen de los animales

Las determinaciones periódicas y frecuentes del peso corporal y de la ingestión de alimentos permiten conocer el estado de los animales. Es muy conveniente que personal experimentado efectúe exámenes clí-

CUADRO 2. — EJEMPLO DE AJUSTE DE LA RACIÓN PARA MANTENER UNIFORME LA CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

DOSIS	PERÍODO DESPUÉS DEL DESTETE A LAS 3 SEMANAS (SEMANAS)	ALIMENTOS INGERIDOS (G./KG. POR DÍA)	SUSTANCIA OBJETO DE ENSAYO (EN % DE LA DIETA)
100 mg./Kg. de peso corporal	0—2	120	0,084
	2—4	100	0,100
	4—6	75	0,133
	6—8	65	0,154
	8—10	60	0,168
	10 +	50	0,200

nicos frecuentes y regulares de los animales. De este modo puede evitarse el canibalismo, por ejemplo. Los animales moribundos deberán matarse.

Se efectuará un examen *post-mortem* completo. Se abrirá todo el tubo digestivo y, siempre que sea posible, se examinarán también los órganos que frecuentemente no se examinan (por ejemplo, la hipófisis). Las autopsias deberán efectuarlas, o al menos dirigirlas, especialistas en patología familiarizados con las enfermedades de los animales de laboratorio, y sobre todo con los tumores. Todos los órganos que presenten lesiones macroscópicas se someterán a examen histopatológico.

Ensayos por vía oral

Elección de las dosis

Las dosis deberán elegirse cuidadosamente a fin de poder obtener el mayor cúmulo de datos. La formación de tumores puede que se limite a las dosis que producen otros efectos tóxicos crónicos, o puede que se produzca con dosis inferiores. Por esto conviene escoger una serie de dosis lo más numerosa y amplia posible.

Como orientación en la elección de la dosis del agente objeto de estudio, el investigador deberá consultar la información disponible acerca de su toxicidad subaguda (en ensayos de corta duración) tal como se describe en el segundo informe de este Comité. La dosis máxima utilizada para la determinación de la acción cancerígena habrá de ser una dosis que pro-

duzca una toxicidad subaguda de intensidad mínima a mediana. Esta dosis puede considerarse la máxima para la medición de la actividad cancerígena. Cuando sólo se va a utilizar otra dosis, puede emplearse una equivalente a $\frac{1}{4}$ ó $\frac{1}{3}$ de la dosis máxima. Cuando se escogen tres dosis, se recomienda el empleo de dosis equivalentes a la máxima o a $\frac{1}{3}$ y $\frac{1}{9}$ de ella. Es importante procurar incluir una dosis que no disminuya sensiblemente la duración de la vida del animal.

De los datos relativos a la toxicidad oral aguda se puede sacar una idea aproximada de la toxicidad subaguda.⁴ Puede ser posible también obtener dosis satisfactorias para medir la acción cancerígena partiendo únicamente de los datos relativos a la toxicidad oral aguda. Un método⁵ consiste en comenzar con dosis diarias de 5%, 10% y 20% de la dosis letal media (DL_{50}) por vía oral. Cuando una o más de estas dosis producen reacciones de toxicidad subaguda, las tres dosis diarias se reducen en una mitad u otra relación; cuando no se producen reacciones de toxicidad subaguda, todas las dosis se duplican o se incrementan en otra relación. Por este procedimiento se puede obtener una curva aproximada de la reacción a la dosis.

Método de administración

Las dosis orales diarias se pueden administrar con los alimentos, con el agua de beber, o por intubación gástrica. Las materias objeto de ensayo se añaden generalmente a los alimentos y su concentración se ajusta de manera que la ingestión diaria probable contenga la dosis requerida. La cantidad que hay que añadir a los alimentos puede volverse a calcular a tenor de los cambios en el consumo diario de alimentos que pueden estimarse cada semana o a otros intervalos, como se indica en el Cuadro 2 (véase pág. 13). La dosis se puede expresar como concentración en la dieta, en cuyo caso la ingestión de alimentos de los grupos tiene que ser relativamente uniforme o conocida. Se administra en exceso esta mezcla de alimentos con objeto de que los animales puedan comer *ad libitum*.

La dosis diaria puede darse disuelta en el agua de beber procediendo a un cálculo análogo. La solución deberá cambiarse diariamente y los

⁴ United States of America, National Research Council, Food Protection Committee (1959) *Nat. Acad. Sci. Publ.*, 749.

⁵ Druckrey, H. (1957) *Arztl. Forsch.* 7, 449.

recipientes en que esté contenida el agua se mantendrán bien limpios.

La administración de la dosis diaria por intubación gástrica permite medir más exactamente la dosis. Esta debe disolverse, suspenderse o emulsionarse y administrarse en relación al peso corporal.

Grupos de comprobación

La incidencia, la época de aparición, el número y el tipo de los tumores que puedan presentarse en los grupos tratados, deben compararse estadísticamente con los datos correspondientes de los animales testigo. Los grupos de comprobación deben tratarse de manera idéntica a la utilizada en los grupos en que se ensayan las dosis, salvo que no se exponen al agente objeto de estudio, ni deben exponerse tampoco a sustancias contaminadoras cancerígenas. El grupo testigo debe ser por lo menos tan numeroso como el grupo sometido a ensayo; cuando hay muchos grupos de ensayo, la magnitud del grupo testigo se puede calcular mediante la fórmula $\sqrt{N} \times$ número de animales de cada grupo de ensayo, donde N es el número de grupos de ensayo (por ejemplo, para cuatro grupos de ensayo de 50 animales cada uno, se necesitarían 100 animales de comprobación). En casos especiales se pueden usar grupos testigo positivos a cuyos animales se administran sustancias cancerígenas apropiadas con fines comparativos.

Ensayos por vía parenteral

Aplicación cutánea

Las sustancias objeto de ensayo se aplican diluídas en disolventes que no han de ser irritantes y han de estar libres de contaminadores cancerígenos. La acetona es apropiada para muchos productos. La concentración de la sustancia que se va a ensayar debe ser lo más alta posible a fin de aplicar un volumen pequeño. El dorso del ratón y las orejas de los conejos son las partes en que más comúnmente se hacen estos ensayos. La sustancia puede aplicarse una a tres veces por semana durante un período de un año por lo menos y los animales deben someterse a observación durante toda su vida.

Inyección subcutánea

Únicamente deberán emplearse disolventes que no sean irritantes y que no estén contaminados con sustancias cancerígenas. Los animales de los grupos de comprobación deben inyectarse sólo con el disolvente. Cuando se inyecte una solución acuosa, la presión osmótica y el pH deberán tener valores aproximadamente iguales a los fisiológicos. Para las sustancias liposolubles se puede utilizar tricaprilina no fluorescente o trioleína obtenida por destilación molecular. Las inyecciones deben ponerse a intervalos semanales o mensuales durante un año. El volumen de cada inyección será pequeño para reducir la incidencia de efectos inesperados. Las materias insolubles se pueden inyectar en forma de suspensiones en vehículos apropiados.

Inyecciones intraperitoneal e intramuscular

La inyección en la cavidad peritoneal o en el músculo podría tener ventajas sobre la inyección en el tejido subcutáneo, pero estos métodos deben conocerse mejor antes de que puedan ser utilizados.

INTERPRETACION

La interpretación de los resultados de los procedimientos de ensayo se puede dividir en dos partes:

- 1) análisis de la exactitud y significación de los estudios experimentales;
- 2) evaluación de estos hechos, así como de las pruebas epidemiológicas, en relación con el riesgo de carcinogenia para el hombre.

Una vez estimado este riesgo deberán tomarse medidas apropiadas a cada caso.

Análisis de los estudios experimentales

Plan del experimento

En la sección precedente de este informe se indican algunos de los puntos principales que hay que tener en cuenta en el planteamiento y realización de estudios experimentales destinados a evaluar el posible peligro de carcinogenia de un producto químico o de un agente determinado. En la literatura especializada se encuentran ejemplos de intentos para interpretar y evaluar experiencias mal realizadas. No se insistirá nunca lo bastante en que los amplios conocimientos y la gran experiencia que requieren estas investigaciones son indispensables desde el principio. No hay interpretación patológica o análisis estadístico posteriores que puedan deducir una información correcta de experimentos mal proyectados o mal ejecutados. El Comité considera que debe atenderse ante todo a la calidad de la labor presentada. Desaprueba la publicación de estudios experimentales de mala calidad y deficiente interpretación que no sirven más que para despertar sospechas infundadas sobre carci-

nogenia de un producto. Cuando una investigación de esta clase origina dudas acerca de la inocuidad de una sustancia que pueda existir en los alimentos, es evidente que, en interés de todos, deben continuarse los trabajos. No obstante, cuando las pruebas no basten para emitir un dictamen fundado, lo prudente será no publicar ningún dato hasta que puedan presentarse pruebas experimentales adecuadas. En el Anexo 2 (véase pág. 45) se hacen sugerencias relativas a la información que conviene incluir en las publicaciones.

Patología

Como la determinación de la incidencia de tumores es la cuestión fundamental de la evaluación del peligro de carcinogénesis, es de gran importancia que todos los animales sean objeto de una autopsia y de un examen histopatológico adecuados. En muchos países, parece que escasea el personal debidamente instruido en patología de los animales de laboratorio.

Las descripciones exactas y el diagnóstico preciso de los tumores, así como la diferenciación adecuada de las lesiones neoplásticas y no neoplásticas no son una exigencia singular de las investigaciones relativas a los posibles peligros de carcinogénesis de los aditivos alimentarios. Al igual que en otros campos de la medicina, clínica y experimental, es preciso que los diagnósticos sean exactos y claros. De lo contrario, la interpretación de los estudios sobre aditivos alimentarios y las decisiones prácticas basadas en estos estudios podrán ser erróneas.

Las sustancias químicas u otros agentes que continuamente se ingieren o se introducen en el organismo por alguna otra vía, pueden dar lugar a diversas manifestaciones tóxicas o neoplásticas, o tóxicas y neoplásticas, en los tejidos y los órganos: por ejemplo, trastornos vasculares, degeneración, inflamación aguda o crónica, hiperplasia, metaplasia y neoplasmas benignos y malignos. Estas manifestaciones deben identificarse, describirse, diferenciarse y clasificarse. Descripciones y nomenclaturas vagas e inexactas, tales como «lesión», «cambio patológico», «alteración», «tumor» o «cáncer» son inapropiadas y confusas y, lo que es más importante, pueden conducir a una evaluación inaceptable y a decisiones prácticas peligrosas e injustas.

Como ejemplo, puede preguntarse: ¿cuáles son las diversas lesiones que podrían producirse en el hígado por la acción de una sustancia quí-

mica u otro agente incorporados a los alimentos ? Algunas de las que realmente se encuentran en la práctica son diversos tipos de degeneración; dilatación de los sinusoides, que en las formas graves aparecen como quistes hemáticos; inflamaciones agudas; inflamaciones y fibrosis (cirrosis) crónicas; colangiofibrosis, confundida a veces con neoplasmas; nódulos hiperplásticos del parénquima hepático (nódulos de regeneración), que con frecuencia se confunden con hepatomas benignos; y, por supuesto, neoplasmas tales como hepatomas benignos, colangiocarcinomas y carcinomas hepatocelulares. Evidentemente, el diagnóstico anatómo-patológico preciso es sólo uno de los factores en el planteamiento, la ejecución y la evaluación de experimentos, pero sin él los demás factores pueden perder importancia y significación.

En la determinación del peligro de carcinogénesis carece de importancia el que el tumor sea benigno o maligno, puesto que la conversión del primero en el segundo debe considerarse posible.

Vías de administración

Es imperativo ensayar el peligro de carcinogénesis de un aditivo alimentario o sustancia contaminadora de los alimentos por el medio o la vía que siguen en su empleo real, es decir, por ingestión. Surge la cuestión de si otras vías de administración de la sustancia química o el agente, tales como la inyección subcutánea o intraperitoneal, o la aplicación a la piel, podrían proporcionar más datos o pruebas de su posible acción cancerígena. En el caso de que esta actividad quede claramente establecida por experimentos de ingestión, no es necesario efectuar investigaciones por otras vías de administración.

Supóngase, sin embargo, que los resultados de estudios de ingestión adecuados no revelan acción cancerígena alguna. Se ha sugerido que la inocuidad del agente debe seguirse investigando inyectando la sustancia de que se trate en el tejido subcutáneo de animales de laboratorio, según hacen algunos investigadores. En algunos casos, este procedimiento ha dado origen a la producción de una elevada incidencia de sarcomas locales sin dar lugar a la formación de neoplasmas en otros tejidos.

¿Cuál es la significación biológica de los resultados de esta serie de experimentos en relación con el problema de los aditivos alimentarios? Tal como se han descrito los estudios binarios, es evidente que la inducción de sarcomas locales no constituye una prueba de que el agente sea cance-

rígeno por ingestión. No obstante, estos resultados divergentes son menos satisfactorios que los que indican que el agente no es cancerígeno por ambas rutas, o por otras que pudieran emplearse. La repetición y la ampliación de las investigaciones podrían revelar pruebas útiles para llegar a una decisión justa. Los resultados contradictorios de los estudios de ingestión y de inyección pudieran sugerir la necesidad de buscar otra sustancia que dé menos motivos de preocupación. Por ejemplo, en algunos países se recomienda que los colorantes que por inyección producen sarcomas locales se sustituyan por otros, prácticamente equivalentes, que no produzcan ningún incremento significativo de los tumores, en experimentos con animales, por cualquier vía de administración.

¿Por qué la inducción de sarcomas, en ausencia de actividad cancerígena por ingestión, produce incertidumbre en cuanto a la validez de los resultados anteriores? Es sabido que las sustancias químicas cancerígenas, algunas de ellas en cantidades mínimas, pueden provocar sarcomas locales. Sin embargo, se ha demostrado también que ciertos plásticos, metales y el vidrio, cuando se colocan subcutáneamente en forma de láminas, originan sarcomas. Su actividad parece que guarda relación con la forma física. Existe la posibilidad de que otras ciertas sustancias químicas originen sarcomas por este último mecanismo y que, sin embargo, no revelen actividad alguna en estudios exhaustivos de ingestión. A pesar de ello, se ha excluído que tales sustancias puedan inducir a la formación de sarcomas locales por su reactividad química. Este es el estado en que se hallan los conocimientos actuales y con arreglo al cual deben tomarse las decisiones prácticas. Como no existen pruebas definitivas, las decisiones referentes a la inclusión, en las listas autorizadas, de las sustancias que dan origen únicamente a sarcomas locales en el punto de inyección, difieren de unos a otros países. Esto es de lamentar y muestra claramente que en este campo, como en otros relacionados con el problema de los aditivos alimentarios, son necesarias más investigaciones.

Consideraciones de orden alimentario

La génesis de los neoplasmas depende, en grado variable, del estado alimentario y nutricional del huésped. Una insuficiencia calórica crónica inhibe fuertemente la formación de muchos tipos de tumores. Este efecto se ha demostrado para todas las variedades de tumores investigadas.

Inversamente, el enriquecimiento de la dieta en grasas aumenta la formación de ciertos tumores, pero carece de efectos sobre otros. En general, las modificaciones de los niveles dietéticos de proteínas, vitaminas y sustancias minerales, tienen efectos menores.

No obstante, hay que mencionar por lo menos dos excepciones importantes a esta regla general. Varios investigadores han mostrado que una cantidad elevada de riboflavina en la dieta retrasa la génesis de neoplasmas hepáticos en ratas a las que se administra 4-dimetilaminoazo-benceno, cualquiera que sea la naturaleza general de la dieta. Por el contrario, algunas castas de ratas que tienen una gran necesidad de colina presentan tumores hepáticos cuando se las somete crónicamente a una ración deficiente en colina.

La influencia inhibitoria de la restricción calórica y la disminución del peso corporal puede que tengan consecuencias directas en las investigaciones sobre aditivos alimentarios. La restricción de calorías o la carencia de componentes esenciales de la dieta puede constituir parte de un experimento, pero también pueden producirse sin intención o conocimiento del investigador. Por ejemplo, los animales sometidos a agentes diversos (hormonas, antimetabolitos, agentes cancerígenos, otras sustancias químicas, incluida la que se investiga, o irradiación) pueden reducir su ingestión de alimentos o desarrollar una necesidad creciente de determinados componentes esenciales de la dieta. Las infecciones intercurrentes pueden ocasionar diarrea o pérdida de apetito. Estas y otras circunstancias podrían dar origen a un consumo de alimentos inferior a lo normal, a un metabolismo alterado, a una pérdida de peso y al acortamiento del ciclo vital. Si alguna de estas condiciones se convirtiese en factor de un experimento, podría retrasarse la génesis de los tumores esperados, y los neoplasmas inducidos posibles pudieran no formarse. La restricción calórica y el peso corporal bajo no son denominadores comunes de todos los efectos inhibidores, pero, para una interpretación más exacta, debe conocerse el estado nutricional de los animales.

Por el contrario, la adición a la dieta de un lípido o mezcla de lípidos, o de una sustancia disuelta en un lípido, puede dar lugar a la potenciación o el aumento de la carcinogénesis. Cuando se espera en el animal de laboratorio objeto de estudio una pequeña incidencia normal de uno o más tipos de neoplasma, la adición de lípidos a los alimentos puede conducir a una incidencia mayor, en un tiempo medio de aparición más corto. Esto no puede interpretarse como inducción de tumores por una sustancia cancerígena.

De esta breve consideración de los factores alimentarios se puede deducir que el estado general y el estado nutricional del animal de laboratorio, así como la influencia específica de un aditivo determinado en la ingestión de alimentos y en el metabolismo, pueden desempeñar un papel importante en la producción de neoplasmas.

Acción de las sustancias cancerígenas

Es sabido que en las carcinogénesis intervienen diversos factores, entre los que figuran agentes químicos, radiaciones ionizantes, desequilibrios hormonales y virus, pero el mecanismo no se conoce completamente. En la actualidad es imposible, en muchos casos, decidir cuáles o cuántos de estos factores intervienen. Por ejemplo, puede que sea difícil determinar si una sustancia química cancerígena dada actúa directamente, por intermedio de metabolitos, por intermedio de mecanismos hormonales, posiblemente activando un virus o por algún otro mecanismo. En el caso de ciertos aditivos alimentarios o de sustancias contaminadoras que se consideran cancerígenos (por ejemplo, el aminotriazol), se supone que interviene un mecanismo hormonal. En este caso se ha sugerido para tales agentes la denominación de « agente cancerígeno indirecto » (*indirect carcinogen*). Por ahora no parece que esta distinción sea de utilidad práctica.

Se ha demostrado, en ciertas condiciones experimentales, que la carcinogénesis puede ser un proceso bifásico en que intervienen un agente « iniciador » y un agente « promotor », que pueden ser distintos. Este aspecto de la carcinogénesis no se conoce todavía lo bastante ni está suficientemente generalizado para que merezca ser estudiado en el presente informe.

Evaluación de los peligros para el hombre

Aplicación al hombre de los resultados de los experimentos con animales

Aunque se admite, en principio, que en la actualidad, partiendo de datos experimentales, no puede determinarse ningún nivel completamente seguro para el empleo de sustancias cancerígenas en la alimentación humana, el Comité considera que conviene tratar este asunto con más detalle. La investigación y los progresos en el campo de la farma-

ciología y de la terapéutica dependen principalmente de la aplicación satisfactoria al hombre de los resultados de los estudios experimentales hechos en animales. Sin embargo, es evidente que la información relativa a un agente farmacológicamente activo que produce rápidamente algún efecto mensurable de naturaleza reversible puede transferirse de los animales al hombre con mucha mayor seguridad que la referente a un proceso tal como la carcinogénesis que, por lo que se sabe hasta hoy, es irreversible y puede tardar muchos años en ponerse de manifiesto. Además, el agente terapéutico se administra normalmente de modo intermitente y está sujeto a una cierta vigilancia, que permite descubrir los efectos perjudiciales inesperados, mientras que una sustancia cancerígena contenida en los alimentos puede ser ingerida por individuos de todas las edades, quizás diariamente durante toda su vida, con poca probabilidad de que se identifique su relación con la carcinogénesis que se produce después de un largo período de tiempo. Por estas razones se estima conveniente reducir la cantidad de sustancias cancerígenas en la alimentación al nivel mínimo posible, según se indica en los principios generales expuestos en el comienzo de este informe. Desde el punto de vista científico, sin embargo, se ha comprobado la existencia de una relación dosis-reacción y es imaginable que existan dosis que no inducirían al cáncer. No obstante, la carcinogénesis es un proceso complejo, lo cual puede invalidar tales predicciones. La inseguridad de la aplicación al hombre de la dosis inocua y la falta de conocimientos acerca de los posibles efectos de sumación y de potenciación de las diferentes sustancias cancerígenas en el ambiente humano total excluyen actualmente, por razones de prudencia, el establecimiento de una dosis segura.

Estudios epidemiológicos en seres humanos

El carácter cancerígeno de ciertos agentes químicos se observó por vez primera en estudios epidemiológicos con seres humanos, que se emprendieron en pequeños grupos de trabajadores del ramo expuestos a cantidades relativamente grandes de dichos agentes durante períodos prolongados. El establecimiento de una relación de causa a efecto entre la mayoría de los agentes químicos y el cáncer es difícil, a menos que el grupo expuesto pueda compararse con grupos testigo. No obstante, es posible estudiar los efectos de las sustancias cancerígenas contenidas en los alimentos cuando

tales sustancias afectan a grupos circunscritos. Cuando un aditivo alimentario es consumido por el público puede resultar extremadamente difícil descubrir los efectos que pueda ocasionar. Sin embargo, la cuestión puede investigarse efectuando estudios epidemiológicos con grupos de personas que intervengan en la fabricación, el manejo, o cualquiera otra manipulación del aditivo alimentario o de la sustancia contaminadora, lo cual puede ser conveniente en algunos casos. Varias sustancias que pueden ser contaminadoras de alimentos se utilizan también terapéuticamente, por ejemplo, el dietilestilbestrol, los arsenitos y la tiourea; pueden efectuarse estudios con pacientes tratados con cantidades relativamente grandes de estas materias durante períodos largos, estudios que pueden ser importantes para responder a muchas de las cuestiones fundamentales referentes a la aplicación al hombre de datos obtenidos con animales.

MEDIDAS QUE DEBEN ADOPTARSE

Corresponde a los toxicólogos, a los oncólogos y a los bromatólogos evaluar el peligro de carcinogénesis, pero la decisión definitiva con respecto a las medidas que deben tomarse depende de otras diversas consideraciones. Los científicos mencionados no son las únicas personas a que hay que acudir para valorar la importancia de estas otras consideraciones. Esta decisión debe tomarla un grupo en el que figuren, además, individuos con otros títulos y experiencia, como son agrónomos y autoridades sanitarias.

El problema fundamental consiste en sopesar los riesgos y los beneficios desde el punto de vista de la comunidad y del consumidor aisladamente considerado. Hay que tener en cuenta muchas cuestiones como son la importancia que la sustancia en cuestión tenga para toda la comunidad, por ejemplo, en el caso del DDT, o para la producción de alimentos, como en el caso de un plaguicida, o la existencia natural del agente perjudicial de que se trate, como sucede en el caso del arsénico.

Por lo que a las sustancias cancerígenas se refiere, se exponen a continuación las medidas que habrá que tomar. Es un principio aceptado a propósito de los aditivos alimentarios, que éstos deben figurar en listas autorizadas, de las que puede excluirse un agente cancerígeno. Para los agentes de esta naturaleza que existen en el medio ambiente general y contaminan los alimentos se fijan límites de tolerancia. En el caso de las sustancias contaminadoras secundarias, como, por ejemplo, las sustancias cancerígenas extraídas de plásticos o de ceras, o resultantes de procesos de contaminación, como, por ejemplo, en la conservación por ahumado, se requieren normas que aseguren que el agente contaminador cancerígeno se mantiene en el mínimo nivel factible. Cuando un plaguicida resulte ser cancerígeno, podrá evitarse la persistencia de residuos del mismo en los alimentos, impidiendo su empleo en los produc-

tos alimenticios, sometiendo a vigilancia dicho empleo, o insistiendo en la reducción del residuo al mínimo nivel factible (es decir, a un nivel en el cual tal residuo no puede descubrirse por un método suficientemente sensible). Las medidas tomadas con arreglo a estas directrices serían compatibles con los objetivos expuestos en los principios generales en que se basa este informe.

INVESTIGACIONES NECESARIAS

En el transcurso de los debates, el Comité ha observado que la solución de muchos problemas está subordinada a una intensificación de las investigaciones. En particular, el Comité desea insistir en que un apoyo pronto y adecuado en los aspectos que se indican a continuación podría mejorar materialmente las garantías que pueden ofrecerse a la comunidad por lo que respecta al posible peligro de carcinogenia que puede esperarse del empleo de aditivos alimentarios o de la contaminación de los alimentos.

1. Investigaciones metodológicas en relación con los procedimientos de ensayo en animales:

- a) análisis del valor de la significación de los resultados obtenidos utilizando vías de administración diversas en animales de varias especies, y especialmente de la significación de la formación de tumores en los puntos de aplicación;
- b) validez y utilidad de simultanear la ingestión y la administración parenteral en el mismo animal;
- c) estudios epidemiológicos en colonias de animales, con vistas a mejorar los conocimientos de la incidencia de tumores espontáneos, la selección de las especies y castas más apropiadas para los problemas objeto de investigación y la obtención y el mantenimiento de colonias de animales sanos;
- d) ideación y preparación de métodos biométricos apropiados para esta cuestión;
- e) estudio de las relaciones de tiempo y dosis en la investigación de las reacciones a sustancias cancerígenas de potencia diversa;
- f) elaboración de ensayos biológicos fidedignos de corta duración para determinación de la carcinogénesis.

2. Otras investigaciones que podrían contribuir a la valoración del peligro de carcinogenia y a la cumplimentación de medidas eficaces de control son las siguientes:

- a) elaboración de mejores métodos físicos y químicos de reconocimiento y análisis de agentes cancerígenos;
- b) estudios de antagonismo, sumación y potenciación, cuando se trate de más de un agente cancerígeno;
- c) estudios epidemiológicos en el hombre.

Al proponer estas sugerencias respecto a posibles campos de investigación, el Comité desea dejar bien sentado que comparte totalmente la opinión de que la primera condición fundamental en toda investigación es la existencia de personal dispuesto y competente para efectuarla. Aunque los campos de investigación indicados son los que en el curso de los debates se ha visto que requieren atención, la lista no es en modo alguno completa y, en opinión del Comité, cuantos más individuos bien preparados se dediquen a estas investigaciones o a otras afines, mejor. La elección de uno de los campos de investigación indicados aquí o la adopción de una lista cualquiera de prioridades es mucho menos importante que la contratación de personal capacitado. La investigación depende más de quienes la realizan que de los laboratorios, los proyectos o las prioridades.

RECOMENDACIONES A LA FAO Y LA OMS

El Comité examinó las actividades pasadas y presentes de la FAO y de la OMS en el campo de los aditivos alimentarios y de las sustancias contaminadoras de los alimentos. Recomienda que la FAO y la OMS, conjuntamente, deben:

- 1) Continuar recopilando y publicando normas de identificación y de pureza para los aditivos alimentarios, y métodos analíticos relacionados con este problema;
- 2) continuar reuniendo y divulgando información referente a la legislación de diversos países relacionada con los aditivos alimentarios;
- 3) reunir, recopilar y distribuir periódicamente datos acerca de la toxicología y la acción cancerígena de los aditivos alimentarios y las sustancias contaminadoras de los alimentos;
- 4) convocar a intervalos adecuados nuevas reuniones del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios con objeto de evaluar la información disponible sobre los efectos biológicos de los aditivos alimentarios y de las sustancias contaminadoras de los alimentos con vistas a publicar listas en que se indiquen todos los riesgos importantes que entrañe el uso de estas sustancias, incluida la acción cancerígena, y el nivel de ingestión diaria total que se estime seguro, para orientación de los gobiernos o de los organismos oficiales que deseen confeccionar listas autorizadas;
- 5) organizar, a través de conductos apropiados, el máximo apoyo a la investigación en este campo en laboratorios adecuados de cualquiera de los Estados Miembros y la íntima coordinación entre estos laboratorios y la FAO y la OMS para facilitar el intercambio de ideas y de información;
- 6) asegurar la máxima divulgación posible de la información relativa a las actividades de la FAO y de la OMS en este campo.

RESUMEN

1. El Comité ha basado sus consideraciones en ciertos principios generales, y ha estudiado con algún detalle las pruebas disponibles acerca de la supuesta acción cancerígena de varios aditivos alimentarios y varias sustancias contaminadoras de los alimentos, así como las medidas tomadas (véase Anexo 1, pág. 33), como medio de adquirir una visión práctica de los problemas reales que se han planteado. Estos principios generales y los puntos de interés destacado que surgieron en estos debates se incluyen en el informe.

2. El Comité ha considerado los procedimientos de ensayo para la evaluación del riesgo de carcinogénesis que puede derivar del empleo de aditivos alimentarios o de sustancias contaminadoras de los alimentos. Ha llegado a la conclusión de que la amplitud del ensayo necesario depende de diversos factores, como son la naturaleza de la sustancia, la cantidad en que pueda hallarse presente en los alimentos, y la población que la consume.

3. Con objeto de poder ensayar en un plazo de tiempo razonable un gran número de sustancias acerca de las cuales no existe indicación alguna de que presenten peligro de carcinogénesis, el Comité recomienda como garantía mínima la aceptación de un estudio de ingestión en dos especies de animales (por ejemplo, ratas y ratones), durante toda su vida, efectuado de acuerdo con las directrices recomendadas en el segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.

4. En casos especiales, se recomiendan otras garantías más, como, por ejemplo, el empleo de una vía de administración parenteral adecuada o los estudios en animales de otras especies.

5. Se han discutido varios puntos relativos a la identidad y la pureza del material objeto de ensayo, los animales que deben emplearse y la duración de los experimentos, el número de animales y la ración alimentaria que debe utilizarse, y el examen de los animales. Se dan también algunos otros datos referentes a ensayos por vía oral y por vía parenteral.

6. En la discusión de la interpretación, el Comité subraya la importancia del planteamiento, la ejecución y la evaluación correctas de los experimentos y la publicación completa de los resultados (véase Anexo 2, pág. 45).

7. El Comité lamenta la publicación prematura o inadecuada de informaciones referentes a estas cuestiones.

8. El Comité recomienda que los cambios patológicos se investiguen y se describan, diferencien y clasifiquen con precisión.

9. El Comité ha discutido las dificultades de la interpretación de los sarcomas locales en los puntos de inyección. Ha observado que las medidas tomadas en relación con esta prueba sola difieren de unos países a otros, y considera que ello es lamentable. Se ha discutido el posible efecto modificador del régimen alimentario sobre la formación de tumores y la complejidad de los mecanismos cancerígenos.

10. El Comité apoya la opinión de que todo intento de establecer una dosis segura de sustancias cancerígenas en la alimentación humana en la actualidad sería imprudente. No obstante, el Comité señala que el establecimiento de niveles permisibles para algunos agentes cancerígenos es inevitable, por ejemplo, a propósito de las sustancias naturales o de las materias cancerígenas universalmente difundidas.

11. El Comité considera que deben impulsarse los estudios epidemiológicos en campos apropiados.

12. El Comité ha examinado las diversas medidas de inspección que pueden tomarse, que, por supuesto, dependen de otros factores además del de la evaluación científica del riesgo de carcinogenia, y considera que tales medidas son compatibles con el objetivo convenido de eliminar o reducir al mínimo la cantidad de sustancias cancerígenas en la dieta humana.

13. El Comité ha considerado las necesidades en lo que a la investigación se refiere y hace recomendaciones a este propósito.

14. El Comité ha examinado las actividades pasadas y presentes sobre la FAO y de la OMS en el campo de los aditivos alimentarios y de las sustancias contaminadoras de los alimentos y hace recomendaciones sobre actividades futuras a las dos organizaciones.

**INFORMACION RELATIVA A DIVERSOS ADITIVOS
ALIMENTARIOS Y SUSTANCIAS CONTAMINADORAS DE
LOS ALIMENTOS EXAMINADA POR EL COMITE**

Este Anexo contiene la información examinada por el Comité como parte de los antecedentes científicos acerca de las pruebas existentes sobre el posible peligro de carcinogénesis y las medidas tomadas con relación a diversos aditivos alimentarios y sustancias contaminadoras en los años últimos. Debe recalcar que en el tiempo de que ha dispuesto el Comité ha sido imposible que este examen fuera tan exacto y completo como hubiera sido de desear y que el Comité no ha intentado evaluar las pruebas que se presentan. Los datos reunidos sirven únicamente para dar una idea práctica de algunos de los problemas reales que se presentan en este campo. Dentro de estas limitaciones, el Comité estima que la información es de interés suficiente para justificar su inclusión en este informe en forma de anexo.

Las sustancias, o los grupos de sustancias, objeto de estudio son:

1. Colorantes alimentarios
2. *para*-Fenil urea (dulcina)
3. Monostearato de polioxietileno y sorbitano (Tween 60)
4. Estearato de polioxietileno (Myrj 45)
5. Carboximetilcelulosa
6. 4-Alil-1,2 metilendioxibenceno (safrol)
7. Acidos tánicos
8. α,α - dietilestilbenediol (dietilestilbestrol)
9. Sulfito de 2- (*para*-terc.-butifenoxi) isopropil-2-cloroetilo (aramite)
10. Tiourea y tioacetamida
11. 3-Amino-1H-1,2,4-triazol (aminotriazol)
12. 1,1,1-Tricoloro-2,2-bis (paraclorofenil) etano (DDT)
13. Isopropil-N-fenil-carbamato (IPC)

14. Compuestos de arsénico
15. Compuestos de selenio
16. Sustancias que pueden contaminarse con hidrocarburos aromáticos cancerígenos.

1. *Colorantes alimentarios*

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, en su primera reunión, celebrada en Roma en diciembre de 1956, convino en que existen casos en los que el uso de colorantes alimentarios está justificado y que el mejor modo de regular dicho uso es estableciendo una lista de colorantes autorizados que se hayan ensayado adecuadamente por experimentación con animales. Está admitido que los colorantes que producen cáncer al administrarlos por vía oral deben eliminarse de estas listas. Sin embargo, hay algunos colorantes que no producen cáncer en ensayos de ingestión, pero que inyectados ocasionan un número considerable de sarcomas en los puntos de inyección. En algunos países se considera que la inducción de tales sarcomas es suficiente para indicar que una sustancia no puede considerarse inocua para el hombre, por lo cual en tales países se considera prudente descartar el empleo de esas sustancias en los alimentos hasta tanto se disponga de más pruebas de inocuidad.

El empleo de colorantes alimentarios que no han sido ensayados lo bastante está desaconsejado, y especialmente el de aquellos colorantes que se sabe que son cancerígenos (por ejemplo, auramina 0, clorhidrato de tetrametil-diamino-difenil-cetonimina) (2).*

Como los componentes (por ejemplo, la β -naftilamina en el amarillo OB y AB) u otras impurezas presentes en los colorantes pueden ser cancerígenos, es particularmente importante establecer y mantener, para todos los colorantes alimentarios, normas rígidas, como las incluidas en el cuarto informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. En todos los casos, los riesgos posibles del empleo de un colorante alimentario se considerarán en relación con las ventajas derivadas de dicho empleo.

* Los números entre paréntesis se refieren a la bibliografía citada al final de este Anexo.

2. para-Fenetil urea (dulcina)

La dulcina es un agente edulcorante que se ha utilizado de igual manera que la sacarina y los ciclamatos. Produjo tumores hepáticos con incidencia no establecida a la concentración de 0,1% y más (10). Este estudio se ha repetido, pero no se han encontrado pruebas de formación de tumores en el hígado (26). Después del primer estudio, en muchos países se prohibió el uso de la dulcina.

3. Monostearato de polioxietileno y sorbitano (Tween 60)

El Tween 60 se emplea como agente dispersante en varios alimentos y para evitar las eflorescencias del chocolate. Se ha demostrado que produce papilomas y algunos carcinomas cuando se aplica a la piel de ratones (40) y sarcomas cuando se inyecta subcutáneamente en ratas (27). Además, esta sustancia es un «agente promotor» activo cuando se aplica a la piel de ratones tratados previamente con una única dosis subliminal de hidrocarburos aromáticos policíclicos cancerígenos (38). Parece ser que no existen pruebas de que sea cancerígeno por ingestión (30), pero que lo es indudablemente por las otras dos vías de administración.

4. Estearato de polioxietileno (8) (Myrj 45)

Esta sustancia se propuso como agente para impedir el envejecimiento del pan. La administración continua de Myrj 45 a una concentración de 25% en la dieta a ratas producía cálculos en la vejiga de los machos, asociados en algunos casos con tumores en la misma, benignos y malignos. A concentraciones de 10% y menores no produjo estos efectos (43). En Estados Unidos no se autorizó el empleo de esta sustancia. Se señala que la administración de materias objeto de ensayo a concentraciones tan elevadas (25%) es muy inconveniente en las pruebas toxicológicas (12).

5. Carboximetilcelulosa

Esta sustancia se emplea en muchos países como agente espesante y estabilizador en helados mantecados y otros productos alimenticios. Experimentos de administración efectuados durante dos años han dado resultados negativos (39), pero la inyección subcutánea semanal en ratas durante un período de dos años dio origen a sarcomas locales (27).

6. *4-Alil-1,2 metilenodioxibenceno (safrol)*

El safrol se encuentra en la proporción de 75 a 80% en el aceite de sazafrás y en menor cantidad en otros aceites esenciales como los de canela, nuez moscada y macis. También se produce por síntesis. El sabor característico de ciertas bebidas refrescantes, especialmente las cervezas de raíces (root beer) y la zarzaparrilla, se debe sobre todo al safrol. A pesar de que su uso data de largo tiempo, recientes estudios inéditos sobre concentrados de cervezas sin alcohol y posteriormente sobre el mismo safrol han revelado que esta sustancia es capaz de ocasionar lesiones hepáticas en las ratas y de producir tumores cuando se administra a una concentración de 5.000 p.p.m. (pero no a concentraciones inferiores). Debe observarse que la supervivencia resultó afectada por todas las concentraciones, exceptuada la de 100 p.p.m., pues sólo dos animales del grupo de 50 sobrevivieron dos años con la dosis cancerígena.

Estudios farmacológicos de larga duración efectuados en los laboratorios de la Food and Drug Administration han demostrado que el safrol, que es el componente principal del aceite de sazafrás, es cancerígeno (42).

El empleo de safrol y de aceite de sazafrás fue interrumpido voluntariamente en los Estados Unidos por los fabricantes de bebidas, y posteriormente se promulgó una orden oficial prohibiendo el uso de estos productos así como también el del iso-safrol y del dihidro-safrol en los alimentos. Sin embargo, no se ha tomado medida alguna contra el empleo de la canela, la nuez moscada y otras sustancias naturales que contienen pequeñas concentraciones de safrol.

7. *Ácidos tánicos*

Estos ácidos se usan sobre todo como clarificantes en la fabricación de algunas bebidas. Se encuentran también en numerosos alimentos. Debe admitirse que tales ácidos no constituyen una entidad química definida.

Se ha inducido la formación de hepatomas en ratas por inyección parenteral de algunas preparaciones, pero no por ingestión (24, 25). En ningún país se han tomado medidas contra el empleo de esta sustancia en los alimentos. El caso de los ácidos tánicos es otro ejemplo de sustancias que inducen la formación de tumores por administración parenteral, pero no por ingestión. Sin embargo, en este caso los tumores aparecen lejos del punto de inyección.

8. α,α -dietilestilbenediol (*dietilestilbestrol*)

El estrógeno dietilestilbestrol se emplea en la producción de carne porque aumenta la eficacia del aprovechamiento de los alimentos. Se ha utilizado también para castrar aves de corral. Esta sustancia tiene propiedades cancerígenas (9), pero la cantidad en que se añade a la dieta a través de estas aplicaciones es pequeña en relación con la cantidad debida a la presencia de estrógenos naturales en diversos alimentos.

En algunos países se prohíbe el empleo de dietilestilbestrol como agente de castración, pues quedan residuos apreciables del mismo en las partes comestibles de las aves. No se ha prohibido en la alimentación del ganado vacuno en Estados Unidos, pero no puede decirse lo mismo de otros países.

9. Sulfito de 2-(para-terc.-butilfenoxi) isopropil-2-cloroetilo (*aramite*)

El aramite es un acaricida utilizado años atrás en Estados Unidos en ciertos cultivos frutales a una concentración tolerada de 1 p.p.m. El aramite comercial contiene una pequeña cantidad (5 a 10%) de 2-(fenoxi-para-butilo terciario) isopropil sulfito.

La evaluación toxicológica del aramite se basó en estudios, de dos años de duración, de ingestión en ratas y, de un año de duración, en perros, a los que siguieron investigaciones de la acción cancerígena en que se utilizaron tres castas de ratas, dos de ratones y perros (31, 32, 41).

Como en dos especies se produjeron tumores hepáticos, se derogó la tolerancia de 1 p.p.m. y se estableció una tolerancia de cero. En los Estados Unidos se ha usado el aramite durante 8 años en cultivos comestibles, pero actualmente sólo se emplea en cultivos no comestibles.

Existe un método analítico sensible para la determinación de aramite (17).

10. *Tiourea* y *tioacetamida*

Estas dos sustancias pueden considerarse juntas puesto que su acción es análoga. Ambas se han empleado como fungicidas en los agrios. Su empleo se interrumpió en muchos países cuando se demostró que las ratas que las ingerían presentaban hepatomas (9). Estas observaciones

se han confirmado por lo que respecta a la tioacetamida (18). Es sabido que la tiourea es tiorotóxica y ha producido también tumores tiroideos en ratas y ratones (33, 34).

11. *3-Amino-1H-1,2,4-triazol (amonitriazol)*

Esta sustancia se emplea como herbicida. Según parece, ocasiona adenomas tiroideos y adenocarcinomas (21). En los Estados Unidos se ha establecido una concentración de tolerancia de cero para esta sustancia.

Este agente es una de las varias sustancias causantes de bocio que pueden originar adenomas y algunos carcinomas en la rata. Algunas de estas sustancias, especialmente el propiltiouracilo, se usan mucho terapéuticamente y nada parece indicar que den lugar a tumores en el hombre.

12. *1,1,1-Tricloro-2,2-bis (para-clorofenil) etano (DDT)*

El DDT es un plaguicida importante de uso universal, tanto diseminado en el ambiente como aplicado directamente sobre las plantas. Se ha aplicado también al hombre y a los animales para combatir los piojos. El DDT se halla en los alimentos como residuo para el que existen tolerancias oficiales en muchos países. También se encuentra en los alimentos como contaminador de la leche y la carne debido a su presencia como residuo en los piensos y por su empleo en forma de insecticida en los establos (empleo no autorizado en ciertos países), los almacenes, los mercados y las viviendas, etc.

Los datos publicados indican que el DDT sólo provoca una débil reacción cancerígena en las ratas (8). La información que pueda haber acerca del efecto del DDT administrado continuamente a especies distintas de las ratas deberá revisarse.

Los informes disponibles indican que el DDT solo ha sido objeto de estudios limitados desde el punto de vista de su posible acción cancerígena. Es muy necesario efectuar estudios más amplios, no sólo debido a la distribución universal del DDT, sino también a causa de su estabilidad y de la tendencia que presenta a concentrarse en los depósitos de lípidos.

Otros insecticidas sucedáneos, muchos de uso común, no parece que han sido estudiados en relación con su posible capacidad de producir tumores.

13. *Isopropil-N-fenil-carbamato (IPC)*

Este compuesto es un regulador del crecimiento de las plantas que se emplea para inhibir la germinación de las patatas y como herbicida en la producción de hortalizas. De este uso deriva la presencia de residuos del mismo en los alimentos. Los experimentos de ingestión dieron resultados negativos en ratones y ratas (6, 20). Administrado oralmente a ratones, cuya piel se trataba simultáneamente con una solución de aceite de crotón al 5% en aceite de oliva, durante medio año, no se observó en aquellos otros tumores que los cutáneos (7). El número de ratones con papiloma cutáneo y el número total de papilomas resultaron un poco mayores (significación liminal) que en los ratones testigo tratados con una solución de aceite de crotón solo. Tomando como base esos resultados, se estableció en los Países Bajos una tolerancia provisional.

14. *Compuestos de arsénico*

Arsénico inorgánico: El arsenito potásico, principalmente en forma de solución de Fowler, se ha venido usando en medicina muchos años hasta que se sospechó que es cancerígeno cutáneo para el hombre. Por extensión, se ha atribuido este efecto frecuentemente al arsénico *per se*. Sin embargo, es sabido que la toxicidad de este elemento varía mucho con la naturaleza del compuesto de que forma parte, hasta el punto de que no se ha demostrado que los compuestos de arsénico orgánicos, muchos de ellos usados en quimioterapia, sean cancerígenos.

La validez de determinados datos epidemiológicos relativos al arsénico ha sido puesta en duda (23). Un gran número de casos se han considerado yatrógenos (29). Se ha señalado la existencia de cánceres hepáticos y cutáneos en viñadores expuestos a plaguicidas arsenicales en Alemania (35, 36). Todavía no se ha publicado ningún dato que muestre que alguna forma de arsénico puede originar tumores en los animales.

Uno de los problemas principales que surgen al considerar el arsénico y los productos de arsénico es que este elemento es un componente natural, común, de muchos alimentos, principalmente peces y mariscos. Evidentemente, jamás se podrá eliminar el arsénico de la alimentación humana.

Acido arsenílico y sus derivados: El arsénico se utiliza en muchas formas que pueden pasar a la dieta de un modo u otro. Compuestos de interés especial son el ácido arsenílico y algunos de sus derivados que

se usan en los piensos para aves de corral y para cerdos. Algunos de estos compuestos se han investigado por ensayos de ingestión continua en ratas pero, al parecer, no se dispone de dato alguno relativo al presente problema. Los compuestos de arsénico orgánico podrían depositar algo de arsénico inorgánico en los tejidos, pero atendiendo a esta sola razón no se puede sacar la conclusión de que el efecto de los compuestos de arsénico orgánico tendría que ser análogo al de la solución de Flower. Sería importante que los compuestos que contienen arsénico se considerasen compuestos químicos individuales y que el término genérico «arsénico» no se aplicase a todos ellos.

15. *Compuestos de selenio*

El selenio es un nutriente fundamental para el ganado ovino y el ganado vacuno. En ciertas regiones del globo, especialmente en el noroeste de los Estados Unidos de América, existe deficiencia de selenio en los forrajes naturales. Esto se traduce en la aparición de una enfermedad muscular que puede combatirse por la adición de compuesto de selenio a los piensos. Los compuestos de selenio en forma de selenuros y en cereales seleníferos produjeron hepatomas en ratas después de una administración prolongada (11, 28). En la nueva legislación alimentaria estadounidense parece ser que se prohíbe la adición de selenio a los piensos. Se autoriza el transporte de piensos que contengan selenio de las partes del país donde no haya deficiencia de este elemento en el suelo a aquéllas donde la haya. Esta situación subraya la gran importancia de las concentraciones, pues parece evidente que la falta de selenio es perjudicial y da origen a estados carenciales. Sin embargo, demasiado selenio puede ocasionar efectos tóxicos y constituir, quizás, un peligro de carcinogénesis.

16. *Sustancias que pueden contaminarse con hidrocarburos aromáticos cancerígenos*

Las materias consideradas son: (i) negros de humo; (ii) productos de petróleo, como aceites minerales (parafinas líquidas), cera de parafina, cera microcristalina, vaselina, lubricantes y disolventes; (iii) alimentos preparados por ahumado y otros procedimientos afines.

Los negros de humo y los carbones activos se utilizan como colorantes alimentarios en ciertos países, y más extensivamente durante la elabora-

ción de los alimentos, sobre todo para decoloración. El aceite mineral (parafina líquida) se puede usar como aditivo alimentario o puede ser una sustancia de contaminación casual, resultante de procesos tecnológicos alimentarios utilizados en ciertos países, y se emplea como base para herbicidas, junto con alquitrán y brea en la U.R.S.S. La parafina, las ceras microcristalinas y la vaselina se usan sobre todo en los envases para alimentos en diferentes países y, en cierta medida, como aditivos alimentarios (goma de mascar, etc.). El ahumado de los alimentos se efectúa para conservarlos y darles sabor.

Se ha comprobado que ciertos negros de humo contienen como sustancia contaminadora 3,4-benzopireno. Sin embargo, este compuesto puede inactivarse por adsorción. Los productos de petróleo han sido objeto de múltiples investigaciones que se remontan hasta las efectuadas por los Tworts por los años de 1920. A estos productos se han atribuido diversas variedades de enfermedades profesionales, entre ellas el cáncer de los prensadores de cera (19). Se ha visto que los residuos de petróleo craquinizados catalíticamente son muy cancerígenos para varias especies de animales de laboratorio, y se discute la posibilidad de que constituya un peligro de cáncer profesional (5).

No se han publicado pruebas evidentes de la existencia de una acción cancerígena indiscutible en ninguno de los productos mencionados no contaminados. Por ello parece razonable tomar precauciones contra la presencia de impurezas cancerígenas en todos ellos. Se ha observado que los alimentos ahumados contienen 3,4-benzopireno (1,9 a 10,5 microgramos/Kg. en el caso de las salchichas ahumadas y 1,7 a 7,5 microgramos/Kg. en el del pescado ahumado) (4, 13, 14). El hidrocarburo cancerígeno se encuentra en el alimento como consecuencia del proceso de ahumado y a veces se halla en concentraciones mucho más elevadas por contaminación por el hollín.

El papel de estos compuestos en el cáncer del hombre se pone de manifiesto por estudios epidemiológicos efectuados en dos grupos (22, 44): se ha hecho una comparación entre pescadores del Báltico y una población del interior en condiciones semejantes. Se ha descubierto que los pescadores que comen cantidades considerables de pescado ahumado presentan una incidencia de todos los neoplasmas tres veces superior a la de los habitantes del interior que no comen pescado ahumado, y cuatro veces superior por lo que se refiere al cáncer gastrointestinal. Un incremento análogo se ha encontrado en los obreros de las industrias del pescado y del ahumado de la carne. Una mayor incidencia de cáncer gástrico

trico en Islandia se considera relacionada con el empleo de alimentos ahumados (1).

En este caso el problema es el que plantea una contaminación que se ha demostrado realmente o que puede considerarse sumamente probable. La contaminación puede ser una característica de algunos de los procesos que intervienen en la fabricación.

Este problema se ha enfocado de tres modos diferentes. En el primer caso, puede existir la posibilidad de emplear otros procedimientos; por ejemplo, en el caso del negro de humo, la variedad producida por el procedimiento en conducción parece que no está contaminada con 3,4-benzopireno por lo que, en ciertos países, se ha recomendado como la mejor variedad de este material para los fines prácticos, siempre que se ajuste a las normas de pureza. En el caso del ahumado del pescado y de la carne, se idean nuevos proyectos que den iguales resultados prácticos (15, 16). El empleo de extractos de madera sin contaminar y de humo purificado es también importante (37). De este modo el tratamiento con líquidos se va empleando, tanto para la conservación como para la comunicación de sabor. En el tercer caso, lo mismo que con los productos de petróleo, pueden establecerse medidas de inspección para analizar los productos y conseguir que sólo se acepten los que no contengan materias sospechosas o los que las contengan únicamente a concentraciones indiciales. Esto se aplica también a los lubricantes y a los materiales de envase que puedan ponerse en contacto con los alimentos.

El problema planteado en esta sección sólo puede resolverse por la colaboración completa entre tecnólogos de la alimentación y tecnólogos de las diversas industrias relacionadas con los alimentos. En el caso de los productos de petróleo, el problema es de normalización; casi todos los productos existentes son satisfactorios, y, al parecer, la contaminación intensa es una excepción. La normalización requiere buenos métodos analíticos, esperándose que la labor en este aspecto se amplíe y de ella surjan finalmente métodos universalmente aceptables que puedan emplearse para la inspección general. Parece evidente que todas estas sustancias contaminadoras no podrán eliminarse por completo. Es asimismo indudable que pueden reducirse enormemente, y las pruebas experimentales y epidemiológicas indican que esta reducción tendrá consecuencias prácticas.

Se observará que únicamente se ha hecho mención de los ejemplos más claros de contaminación posible con hidrocarburos policíclicos aromáticos superiores (de los que el 3,4-benzopireno no es sino un ejemplo). Estas materias se presentan universalmente, por lo que deben considerarse contaminantes posibles en otras diversas circunstancias.

Bibliografía

1. BAILEY, E. J. Y DUNGAL, N. (1958) *Brit. J. Cancer*, 12, 348.
2. BONSER, G. M., CLAYSON, D. D. Y JULL, J. W. (1956) *Brit. J. Cancer*, 10, 653.
3. BOYLAND, E. (1957) *Acta Un. int. Cancr.*, 13, 271; (1958) *Brit. med. Bull.* 14, 93.
4. DOBES, M., HOPP, K. Y ŠULA, J. (1954) *Csl. Oncologia*, 1, 254.
5. ECKHARDT, R. E. (1959) *Modern Monographs in Industrial Medicine*, N° 4. Nueva York, Grune y Stratton.
6. ENGELHORN, R. (1954) *Arch. exp. Path. Pharmac.* 223, 117.
7. ESCH, G. J. van, GENDEREN, H. van Y VINK, H. H. (1958) *Brit. J. Cancer*, 12, 355.
8. FITZHUGH, O. G. Y NELSON, A. A. (1947) *J. Pharm. exp. Ther.* 89, 18.
9. FITZHUGH, O. G. Y NELSON, A. A. (1948) *Science*, 108, 626.
10. FITZHUGH, O. G. Y NELSON, A. A. (1950) *Fed. Proc.* 9, 272.
11. FITZHUGH, O. G., NELSON, A. A. Y BLISS, C. I. (1944) *J. Pharm. exp. Ther.* 80, 289.
12. FRAZER, A. C. (1955) *Voeding*, 16, 686.
13. GORELOVA, N. D. Y DIKUN, P. P. (1958a) *Vop. Onkologii*, 4, N° 4, p. 398 *Problems of Oncology*, 4, N° 4, p. 417.
14. GORELOVA, N. D. Y DIKUN, P. P. (1958b) *Vop. Onkologii*, 4, N° 4, p. 405. *Problems of Oncology*, 4, N° 4, p. 423.
15. GORELOVA, N. D., DIKUN, P. P. Y LAPSHIN, I. L. (1959) *Vop. Onkologii*, 5, N° 9, p. 341. *Problems of Oncology*, 5, N° 9, p. 97.
16. GORELOVA, N. D. *et al.* (1960) *Vop. Onkologii*, 6, N° 1, p. 33. *Problems of Oncology*, 6, N° 1, p. 39.
17. GUNTHER, F. A. *et al.* (1951) *Analyt. Chem.* 23, 1835.
18. GUPTA, D. N. (1956) *J. Path. Bact.* 72, 415.
19. HENDRICKS, N. V. *et al.* *A.M.A. Arch. Industr. Hlth*, 19, 524.

20. HUEPER, W. C. (1952) *Industr. Med. Surg.* 21, 71
21. JUKES, T. H. Y SHAFFER, C. B. (1960) *Science*, 132, 296.
22. KAUFMAN, B. D., MIRONOVA, A. I. Y SHABAD, L. M. (1959) *Vop. Onkologii*, 5, N° 9, p. 314. *Problems of Oncology*, 5, N° 9, p. 66.
23. KERMAWAY, H. L. (1925) *J. industr. Hyg.* 7, 69.
24. KIRBY, K. S. (1960) *Brit. J. Cancer*, 14, 147.
25. KORPÁSSY, B. (1959) *Cancer Res.* 19, 501.
26. LETTRÉ, H. Y WRBA, H. (1955) *Naturwissenschaften*, 42, 217.
27. LUSKY, L. M. Y NELSON, A. A. (1957) *Fed. Proc.* 16, 318.
28. NELSON, A. A., FITZHUGH, O. G. Y CALVERY, H.O. (1943) *Cancer Res.* 3, 230.
29. NEUBAUER, O. (1947) *Brit. J. Cancer*, 1, 192.
30. OSER, B. L. Y OSER, M. (1957) *J. Nutr.* 61, 235.
31. OSER, B. L. Y OSER, M. (1960) *Toxicol. appl. Pharm.* 2, 441.
32. POPPER, H. *et al.* (1960) *Cancer (N. Y.)*, 13, 1035.
33. PURVES, H. D. Y GRIESBACH, W. E. (1946) *Brit. J. exp. Path.* 27, 294.
34. ROSIN, A. Y RACHMILEWITZ, M. (1954) *Cancer Res.* 14, 494.
35. ROTH, F. (1956) *Zeitschrift für Krebsforschung*, 61, 287.
36. ROTH, F. (1957) *Zeitschrift für Krebsforschung*, 61, 468.
37. SCHMÄHL, D. Y REITER, A. (1953) *Zeitschrift für Krebsforschung*, 59, 397.
38. SETÄLÄ, H. (1956) *Acta path. microbiol. scand.* 115.
39. SHELANSKI, H. A. Y CLARK, A. M. (1948) *Food Res.* 13, 29.
40. SHUBIK, P., DELLA PORTA, G. Y SPENCER, K. (1959) *Acta Un. int. Cancr.* 15, 232.
41. STERNBERG, S. S. *et al.* (1960) *Cancer (N. Y.)*, 13, 780.
42. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMIN. (1960), *Fed. Reg.* 3 Dic., 12412.
43. UNITED STATES NATIONAL RESEARCH COUNCIL, FOOD PROTECTION COMMITTEE (1958), *Nat. Acad. Sci. Publ.* 646.
44. VOITLOVICH, F. A. *et al.* (1957) *Vop. Onkologii*, 3, N° 3. *Problems of Oncology*, 3, N° 3, p. 351.

**INFORMACION QUE SE CONSIDERA CONVENIENTE INCLUIR
EN LAS PUBLICACIONES EN QUE SE DESCRIBAN
INVESTIGACIONES SOBRE ACCION CANCERIGENA**

Sustancia sometida a ensayo

1. Identidad, pureza, propiedades físicas y químicas de la sustancia o de la mezcla de sustancias que se ensaye y de los disolventes o vehículos empleados.
2. Concentración de la sustancia objeto de la investigación en la dieta húmeda o seca, o en el disolvente o en el vehículo utilizados.
3. Cuando se emplee un testigo positivo, precisar datos acerca de la sustancia cancerígena utilizada.

Animales sometidos a experimentación

1. Procedencia, especie, casta, sexo, edad, estado de salud y tipo de alojamiento.
2. Composición de la ración, y, cuando proceda, explicación de las razones que justifiquen su elección.
3. Número de animales al comenzar los experimentos.
4. Detalles de la dosificación y método seguido en ella.
5. Condiciones y vías de administración.

Observaciones que hay que efectuar en los grupos de experimentación y de comprobación

1. Estado sanitario del animal.
2. Cantidad media de alimento consumido.

3. Supervivencia de todos los animales y tiempo que transcurre hasta que muere el 50% de los mismos.
4. Tiempo que transcurre hasta que se observan los efectos tóxicos o la producción de tumores, o ambas cosas.
5. Resultados del examen *post mortem*.
6. Número, localización y caracteres histológicos de todos los tumores observados.