

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 ni de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SÈRIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 417

FAO : ESTUDIOS AGROPECUARIOS

Nº 78

RESIDUOS DE PLAGUICIDAS EN LOS ALIMENTOS

**Informe de la Reunión Conjunta de 1968
del Grupo de Trabajo de Expertos de la FAO
sobre Residuos de Plaguicidas
y del Comité de Expertos de la OMS
en Residuos de Plaguicidas**

Ginebra, 9-16 de diciembre de 1968



Publicado por la
FAO y la OMS



ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1969

Las monografías que contienen información sobre identidad, evaluaciones, ingestiones diarias admisibles y límites de tolerancia para los residuos de plaguicidas en los alimentos figuran en la publicación de la FAO y de la OMS titulada :

Evaluaciones de los residuos de algunos plaguicidas en los alimentos, 1968, Monografías (FAO/PL : 1968/M/9/1 ; WHO/Food Add./69.35).

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Retraso mental	6
2.1 Aberraciones congénitas del metabolismo con manifestaciones psiquiátricas	6
2.2 Detección de enfermedades neurometabólicas	9
2.3 Anomalías bioquímicas en las enfermedades cromosómicas	11
2.4 Estudios en material de biopsia y autopsia	12
3. Factores de nutrición que afectan al sistema nervioso central	13
3.1 Deficiencia de calorías	13
3.2 Deficiencia de proteínas	14
3.3 Kwashiorkor y marasmo	15
3.4 Deficiencias vitamínicas	15
3.5 Deficiencia de yodo	17
3.6 Estudio bioquímico de los estados carenciales	17
3.7 Efectos de los estados carenciales sobre el comportamiento	17
3.8 Factores tóxicos y plaguicidas	18
4. Trastornos de la afectividad	18
5. Psicosis periódicas	20
6. Esquizofrenia	22
7. Farmacodependencia y psicosis asociadas a los medicamentos	24
8. Interacciones psicosomáticas	27
9. Métodos de investigación clínica	29
10. Investigaciones neuroquímicas fundamentales	32
10.1 Composición y metabolismo del cerebro	32
10.2 Procesos metabólicos del encéfalo y de los nervios	34
10.3 Actividades integradas del cerebro	36
10.4 Investigaciones sobre agentes psicodislépticos	37
11. Recomendaciones	39

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE
BIOQUIMICA DE LOS TRASTORNOS MENTALES**

Ginebra, 28 de octubre-2 de noviembre de 1968

Miembros :

- Dr. J. Durell, Clinical Director, The Psychiatric Institute, and Research Director, The Psychiatric Institute Foundation, Washington, D.C., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. L. R. Gjessing, Jefe del Laboratorio Central, Hospital Dikermark, Asker, Solberg, Noruega (*Presidente*)
- Dr. J. Jacob, Chef du Service de Pharmacologie et de Toxicologie, Institut Pasteur, París, Francia
- Dr. R. Rajalakshmi, Reader, Department of Biochemistry, Faculty of Science, Maharaja Sayajirao University of Baroda, India
- Dr. M. Schou, Director de Investigaciones y Profesor Adjunto de Psiquiatría, Servicio de Investigaciones de Psicofarmacología, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Aarhus, Risskov, Dinamarca
- Dr. T. L. Sourkes, Professor of Biochemistry and Director, Laboratory of Chemical Neurobiology, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canadá (*Vicepresidente*)
- Dr. J. Stern, Biochemist, Queen Mary's Hospital for Children, Carshalton, Surrey, Inglaterra
- Dr. H. Utena, Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Tokio, Japón
- Dr. M. Vartanjan, Profesor de Psiquiatría y Jefe del Laboratorio de Fisiopatología General, Instituto de Psiquiatría de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS

Representantes de otras organizaciones :

Asociación Mundial de Psiquiatría :

- Dr. W. Linford Rees, Professor of Psychiatry, Medical College of St Bartholomew's Hospital, University of London, Inglaterra

Secretaría :

- Dr. S. S. Kety, Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, and Director of Psychiatric Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
- Dr. B. A. Lebedev, Servicio de Salud Mental, OMS (*Secretario*)
- Dr. D. Richter, Director, Neuropsychiatric Research Unit, Medical Research Council Laboratories, Carshalton, Surrey, Inglaterra (*Asesor temporero*)

BIOQUIMICA DE LOS TRASTORNOS MENTALES

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Bioquímica de los Trastornos Mentales se reunió en Ginebra del 28 de octubre al 2 de noviembre de 1968. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. J. Karefa-Smart, Subdirector General.

1. INTRODUCCION

La reunión de que se trata en el presente informe ha sido la cuarta de una serie¹ organizada por la OMS para estudiar determinados aspectos de la investigación en el campo de la psiquiatría biológica y la neurología. El objetivo de esas reuniones era examinar el estado actual de los conocimientos y formular recomendaciones acerca de investigaciones futuras, mejoramiento de los métodos de investigación y medios para fomentar la colaboración internacional en los proyectos de investigación cuando ello fuere conveniente.

En los últimos cincuenta años la bioquímica se ha convertido en una disciplina independiente que facilita a la ciencia médica datos fundamentales indispensables. Su importancia es cada vez mayor en las diversas ramas de la medicina, hasta el punto de que a menudo se pide al bioquímico que haga uso de sus técnicas y conocimientos especiales para resolver problemas clínicos. Algunos de esos problemas son de carácter psiquiátrico; por ejemplo, la influencia de los factores bioquímicos en la etiología de los trastornos mentales y el estudio de datos químicos que caracterizan a esas enfermedades o que reflejan su gravedad y curso clínico. En el terreno de la bioquímica, la investigación tiene carácter de urgencia, pues el conocimiento de los trastornos bioquímicos puede sugerir directamente el remedio apropiado. Así por ejemplo, el descubrimiento de deficiencias bioquímicas específicas en el raquitismo, la diabetes y la anemia perniciosa permitió establecer rápidamente una terapéutica eficaz basada en principios racionales. Los trastornos funcionales del cerebro originados por un desequilibrio de los sistemas enzimáticos o por deficiencias bioquímicas podrían

¹ Los informes de las tres reuniones anteriores, dedicadas respectivamente a la investigación genética en psiquiatría, investigaciones de psicofarmacología e investigaciones neurofisiológicas y estudios sobre conducta en psiquiatría, han sido publicados en: *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 346; 1967, N° 371; y 1968, N° 381.

corregirse también por métodos análogos, como se ha hecho ya en la degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson). La investigación bioquímica en psiquiatría ha cobrado un gran auge desde 1950 y en el presente informe se analizan las principales tendencias que ha seguido y se indican las investigaciones fundamentales que podrían ser más útiles para resolver algunos problemas importantes de psiquiatría clínica.

2. RETRASO MENTAL

Según cálculos recientes,¹ los retrasados mentales representan del 1 al 3 % de la población mundial y el 0,4 % de los niños de 10 a 14 años de edad son moderada, intensa o profundamente subnormales (es decir, tienen un C. I. inferior a 50). En la mayor parte de los casos se ignora la causa exacta del defecto mental. En las colectividades de nivel económico elevado, ciertos factores bioquímicos congénitos conocidos son la causa de algo menos del 10 % de los casos. Sin embargo, quedan todavía por identificar muchas enzimas responsables de anomalías hereditarias. Si bien se han realizado notables progresos en el tratamiento y la prevención de enfermedades hereditarias, no hay que olvidar, que el desarrollo intelectual de cualquier individuo es el resultado de la interacción entre su constitución genética y el medio ambiente. Así pues, al mismo tiempo que se progresa en el tratamiento de enfermedades hereditarias específicas habrá que mejorar el medio circundante, inclusive los cuidados del niño en las distintas etapas de su desarrollo.

2.1 Aberraciones congénitas del metabolismo con manifestaciones psiquiátricas

En una importante proporción de casos, las enfermedades metabólicas hereditarias se acompañan de retraso mental. En muchos de esos defectos o « errores » metabólicos congénitos se ha encontrado una marcada reducción o alteración de una enzima específica ; en otros, la acumulación constante de metabolitos en los líquidos y tejidos del organismo ha hecho pensar que existe una deficiencia enzimática. Todos esos trastornos son raros y los genes que en ellos intervienen no presentan siempre una distribución regular. El defecto fundamental es a menudo extracerebral y el órgano afectado de manera primaria, pero no exclusiva, suele ser el hígado. Las vías bioquímicas afectadas en muchas aberraciones congénitas del metabolismo se conocen bien, pero en cambio se sabe poco acerca de los mecanismos precisos por los que se perturba la función cerebral. En la

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 392.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

2.1 Modificación del orden del día

Se suprimió la endrina del orden del día por desprenderse de la información asequible que estaban en curso numerosos trabajos cuyos resultados no habrían de conocerse hasta 1969.

2.2 Definiciones

Los participantes en la reunión examinaron el glosario publicado como Apéndice I al informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas celebrada en 1967 (FAO/OMS, 1968a) y acordaron seguir utilizando los términos en él definidos. Se estudiaron y aprobaron asimismo las definiciones de « método normativo » y « método arbitral » (véase la página 11).

2.3 Principios adoptados

Lo mismo que las reuniones anteriores, la que es objeto del presente informe tuvo en cuenta los principios enumerados en los informes primero y segundo de la Reunión Conjunta del Comité de la FAO de Plaguicidas en la Agricultura y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas (FAO/OMS, 1964 ; FAO/OMS, 1965a) así como los expuestos en los informes segundo y quinto del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS en Aditivos Alimentarios (FAO/OMS, 1958 ; FAO/OMS, 1961). La reunión aprobó estos principios y acordó atenerse a ellos en las determinaciones toxicológicas.

Por otra parte, se examinó de nuevo el informe del Grupo Científico de la OMS sobre Investigación de los Aditivos Alimentarios y de los Contaminantes de los Alimentos (OMS, 1967). Se reconoció una vez más que las propuestas formuladas en ese informe serían útiles para examinar algunos de los problemas que afrontará la presente reunión conjunta, especialmente los relativos al margen de seguridad y al establecimiento de límites provisionales de ingestión diaria admisible y de tolerancia.

Se adoptó, además, el siguiente principio general : si los principales metabolitos presentes en los residuos de las partes comestibles de animales de granja, productos animales o plantas a los que se aplican los plaguicidas son idénticos a los principales metabolitos presentes en los animales de experimentación, la ingestión diaria admisible será válida tanto para el plaguicida como para sus metabolitos ; en cambio, si los metabolitos principales no son idénticos, la ingestión diaria admisible sólo será válida para

el plaguicida original, y habrá necesidad de estudiar por separado los metabolitos principales presentes en los residuos para determinar sus propiedades toxicológicas.

2.4 Variabilidad de la composición de ciertos plaguicidas

Ciertos plaguicidas son de composición desconocida o variable; por ejemplo, el toxafeno y otros terpenos clorados y grados técnicos de HCH. En consecuencia, la reunión no pudo relacionar los datos toxicológicos existentes sobre esos compuestos con los productos que se utilizan efectivamente en agricultura. Es probable que esta situación se presente con mayor frecuencia en el porvenir a medida que expiren los derechos de patente de diversos compuestos y puedan éstos ser producidos por otros fabricantes. Para que las evaluaciones toxicológicas sean aplicables a los productos de cualquier origen, es indispensable que estos productos respondan a especificaciones que garanticen una identidad razonable de composición. A este respecto, conviene mencionar especialmente los programas de la OMS y de la FAO relativos al establecimiento de especificaciones para plaguicidas y se recomienda dar prioridad a las especificaciones de plaguicidas que puedan dejar residuos en los alimentos. En lo que respecta a los plaguicidas constituidos por mezclas de composición variable, la Reunión puso de relieve la conveniencia de que en una fecha ulterior puedan obtenerse fácilmente patrones de referencia de alguna entidad central.

2.5 Uso de fumigantes y de mezclas de fumigantes

La Reunión tomó nota de la importancia que revisten los hidrocarburos halógenos y otros fumigantes en los países en desarrollo, sobre todo cuando se usan en terrenos agrícolas.

En reuniones anteriores se recomendaron límites de tolerancia para el bromuro inorgánico resultante del empleo de bromuro de metilo y dibromuro de etileno, pero se encareció la importancia de evitar o eliminar los residuos detectables de fumigantes no modificados, como el dibromuro de etileno ($\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{CH}_2\text{Br}$), el bromuro de metilo (CH_3Br) y el tetracloruro de carbono (CCl_4).

Este asunto que remitido por la FAO a la Sección de Plaguicidas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA) con objeto de obtener informaciones más precisas sobre concentraciones residuales de fumigantes no modificados. Varios experimentos en los que se fumigó trigo entero con una mezcla de bisulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, tricloretileno (C_2HCl_3) y bromuro de metilo indicaron que podían persistir durante meses residuos localizables de bisulfuro de carbono y tetracloruro de carbono a pesar de procesos como la aireación, la molturación; la cocción, etc. (UIQPA, 1969).

En consecuencia, la Reunión desea señalar a la atención de los gobiernos miembros la necesidad de efectuar nuevos trabajos sobre la toxicidad de estos fumigantes no modificados y sobre sus concentraciones en los alimentos en diversas condiciones prácticas de utilización.

2.6 Desaparición de los residuos de plaguicidas

La Reunión ha tomado nota de que la UIQPA se ocupa actualmente de determinar la naturaleza de los residuos terminales de plaguicidas y de establecer métodos de análisis conforme a un programa cooperativo. Sin embargo, la Reunión ha considerado muy insuficientes los conocimientos sobre el destino de los residuos de plaguicidas desde el momento de la cosecha hasta el momento en que se consume el producto tratado.

Es preciso estimular y apoyar el estudio de esos problemas y elaborar programas que comprendan la utilización de compuestos marcados con isótopos radiactivos. La reunión ha recomendado que se designen laboratorios colaboradores encargados de estudiar los residuos de plaguicidas en los alimentos para que se coordinen en la medida de lo posible los trabajos emprendidos en esta esfera. Estos laboratorios podrían efectuar estudios sobre el índice de desaparición de los residuos de plaguicidas y sobre la toxicidad de los residuos terminales. Los trabajos se distribuirían y asignarían a determinados laboratorios con arreglo a un orden de prioridad establecido de común acuerdo por los participantes.

2.7 Residuos de plaguicidas en piensos

La Tercera Reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (FAO/OMS, 1968c) recomendó que la Comisión del Codex Alimentarius pidiera a la FAO que convocara una reunión del Grupo de Trabajo de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas para estudiar, conjuntamente con las divisiones competentes de la FAO, el problema que plantean los residuos de plaguicidas en los piensos y sus efectos sobre los límites de tolerancia y los límites prácticos de residuos actualmente recomendados para la carne, la leche, los productos lácteos y los huevos. La Reunión objeto del presente informe ha apoyado firmemente esa recomendación.

2.8 Contaminación del medio

La Reunión tomó nota de que ciertos límites prácticos de residuos de plaguicidas eran excesivamente altos por la contaminación del medio. En consecuencia, recomendó que se identificasen e investigasen las fuentes de esa contaminación. Dos fuentes posibles son la aparición de plaguicidas en los piensos y la difusión de los aparatos emisores de aerosoles, rociadores

de presión o de mano, vaporizadores manuales, etc., en viviendas, restaurantes y otros lugares donde se preparan alimentos para su venta o consumo. Recientes encuestas sobre las concentraciones de insecticidas organoclorados en el organismo humano han demostrado que la eliminación de esas causas, hasta donde fuera posible, permitiría reducir el consiguiente nivel general de las concentraciones de residuos de plaguicidas (Egan y col., 1965 ; Abbott y col., 1968).

La Reunión expresó su inquietud por las proporciones que había alcanzado la utilización de ciertos plaguicidas persistentes, porque había dado lugar a una contaminación del medio ambiente ; la Reunión sugirió la conveniencia de sustituir esas sustancias, siempre que fuera posible, por otros plaguicidas cuyos residuos sean menos indeseables desde el punto de vista toxicológico.

La Reunión manifestó asimismo su preocupación a propósito del arsénico y el plomo que por diversas causas entran en la dieta del hombre. Una de esas causas es el uso intencionado de sustancias que contienen dichos elementos en la elaboración industrial de los alimentos y en las prácticas agrícolas. La Reunión recomendó que siempre que fuera posible se utilizasen sustitutos satisfactorios con objeto de disminuir la ingestión dietética de esos compuestos.

2.9 Factores relacionados con la determinación de ingestiones diarias admisibles

Como existe una relación estrecha desde el punto de vista químico y toxicológico entre algunos plaguicidas, se sugirió que se examinara en una reunión ulterior la conveniencia de determinar ingestiones diarias admisibles para grupos de esos plaguicidas y quizá también de estudiar de nuevo la acción recíproca de los plaguicidas pertenecientes a diferentes grupos.

El principal criterio para evaluar algunos compuestos organofosforados y carbamatos es la inhibición *in vivo* de la colinesterasa y la aliesterasa. Sin embargo, la metodología y la interpretación de los resultados plantean ciertas dificultades. En vista de ello, la Reunión recomendó a la OMS que, en colaboración con la UIQPA y demás organizaciones interesadas, convocara ulteriormente una reunión de expertos en esta materia para precisar la naturaleza de las enzimas, los métodos de determinarlas y las interpretaciones de los resultados obtenidos, con objeto de asegurar la uniformidad de las evaluaciones.

La Reunión puso de relieve una vez más que la magnitud del factor de seguridad utilizado al determinar la ingestión diaria admisible depende de varias consideraciones. Es de importancia primordial el tener datos adecuados procedentes de observaciones en el hombre, lo que quizá permitiría emplear factores de seguridad considerablemente más pequeños, con ventajas evidentes.

2.10 Métodos de análisis

La Reunión tomó nota de las observaciones que sobre los métodos de análisis se formularon en el informe de la tercera reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (FAO/OMS, 1968c, párrafos 86-96), y en particular de la petición de instrucciones relativas a los métodos que conviene aplicar en casos litigiosos. Después de un debate general se adoptaron las siguientes definiciones de *método normativo* y *método arbitral*.

1. *Método normativo* es el que se emplea para determinar los residuos con arreglo a las disposiciones legales vigentes sobre la materia.

A ese fin, con frecuencia es necesario identificar la naturaleza del residuo y determinar su concentración. A reserva de los requisitos expresados en la ley pertinente, la exactitud, precisión y sensibilidad del método normativo han de ser suficientes solamente para demostrar con claridad si se ha rebasado un límite de tolerancia. Por lo común, en la legislación sobre plaguicidas no se especifican métodos normativos y en un momento dado puede haber varios métodos adecuados para un fin particular.

2. *Método arbitral* es el prescrito o convenido para emplearse en casos de litigio.

Los métodos arbitrales se necesitan principalmente para resolver litigios sobre la concentración de un residuo, pero algunas veces puede ser necesario que esos métodos abarquen procedimientos para la identificación de un residuo. En los métodos arbitrales se concede especial importancia a la exactitud y la precisión, aun cuando ello requiera un equipo y una experiencia de que carecen normalmente los laboratorios que practican trabajos normativos. No obstante esto, algunos métodos normativos pueden emplearse como métodos arbitrales, pero, antes de adoptarlos como tales, conviene que sean evaluados por medio de comparaciones entre laboratorios.

El Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas recomienda los métodos arbitrales para el análisis de residuos de plaguicidas siguiendo el criterio expuesto por la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas, que a su vez remite los problemas planteados a la Sección de Plaguicidas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Para estudiar esos problemas ha establecido la Sección de Plaguicidas dos comisiones: una sobre métodos para el análisis de los residuos de plaguicidas y otra sobre la naturaleza de los residuos terminales. Los informes de estas comisiones se publican y se envían directamente a la FAO y a la OMS. A este respecto, la Reunión Conjunta reconoció que es conveniente una extensa colaboración entre los laboratorios previa al establecimiento de

métodos arbitrales y recomendó que la UIQPA se hiciera cargo, si le era posible, de esta labor.

Sin dejar de reconocer la utilidad de esos trabajos en colaboración para determinar la amplitud de las diferencias en los resultados obtenidos por diferentes laboratorios, la Reunión señaló que esas diferencias podrían reducirse, aunque probablemente no eliminarse, especificando con mayor precisión los detalles de los métodos analíticos. Esto obedece a que los resultados obtenidos en diferentes laboratorios dependen también de variaciones en las técnicas fundamentales, además de otros factores. En la legislación y en los contratos comerciales se da a veces reconocimiento específico a este problema designando analistas o laboratorios particulares con fines de arbitraje; en algunos de esos casos, pero no en todos, los árbitros deben utilizar técnicas específicas.

Por las razones señaladas, la Reunión aceptó la propuesta formulada en la tercera reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (FAO/OMS, 1968c) de que podrían recomendarse límites de tolerancia para determinados usos de los plaguicidas sin que para ello hubiese que recomendar métodos específicos de arbitraje. Al examinar los diversos plaguicidas, la Reunión procuró en cada caso asesorar sobre los métodos que convenía emplear con fines normativos o, después de una nueva evaluación si era necesario, con fines arbitrales.

Sistemas de análisis de residuos por detección múltiple

Se dedicó atención particular a estos sistemas de análisis, que actualmente se utilizan mucho con fines normativos para los residuos de compuestos organoclorados y, en escala cada día mayor, para los residuos de muchos compuestos organofosforados. Pueden utilizarse algunos sistemas (Estados Unidos, 1968) para localizar y medir residuos de muchos compuestos en numerosos productos alimenticios a concentraciones que varían, en escala decreciente, de 0,05 ppm a 0,001 ppm. Comienzan a emplearse otros sistemas para diversos fumigantes halogenados no modificados (Bielorai y Alumot, 1966). Esos sistemas pueden adaptarse a determinados problemas normativos seleccionando, por ejemplo, detectores específicos o no específicos, o modificando el contenido de las columnas o las condiciones de análisis. Sin embargo, hay algunos plaguicidas cuya adaptación a sistemas generales resulta difícil o imposible.

Se han hecho varios estudios en colaboración sobre distintos sistemas de detección múltiple. En esos estudios se han presentado dificultades, pero no hay ninguna razón que impida seguir explorando esos sistemas cuando sea conveniente determinar su aceptabilidad con fines arbitrales. Los sistemas de detección múltiple ofrecen la gran ventaja de que, si se emplean correctamente, ofrecen pruebas de identidad y proporcionan medios para medir uno o más de una gran variedad de residuos.

2.11 Presentación de informaciones científicas a la FAO y a la OMS

La Reunión recalcó que era sumamente útil la publicación de los resultados experimentales. Su aparición en publicaciones científicas permite someter los trabajos al examen científico y a la crítica, a la vez que ofrece la posibilidad de refutar o confirmar los resultados. En consecuencia, se dará normalmente mayor importancia a los trabajos publicados que a los inéditos. Los informes que no puedan presentarse en forma de publicación deberán resultar de trabajos dirigidos por un experto cuyo nombre habrá que indicar. La Reunión señaló además la necesidad de describir las técnicas experimentales con suficiente claridad para que se pueda confrontar y determinar la validez de los resultados.

2.12 Publicación de referencia

La Reunión recomendó que la FAO y la OMS estudiaran la posibilidad de publicar un volumen con monografías de todos los plaguicidas evaluados hasta la presente reunión, inclusive. Esta publicación facilitaría la referencia a los diversos compuestos y sería muy útil para las autoridades que han de utilizar la información proporcionada.

3. RELACION ENTRE LA INGESTION EFECTIVA DE PLAGUICIDAS, LA INGESTION DIARIA ADMISIBLE Y LOS LIMITES DE TOLERANCIA *

Utilización de la «Ingestión Diaria Admisible» en la determinación de los riesgos para los consumidores

Para la protección de la salud, es indispensable que la cantidad de plaguicida consumida por el individuo no exceda de la ingestión diaria admisible, la cual se establece en función de los datos toxicológicos y demás datos pertinentes y se expresa en miligramos de plaguicida por kilogramo de peso corporal del consumidor. A fin de determinar el riesgo a que está expuesto un consumidor es necesario expresar la ingestión efectiva en miligramos de residuo de plaguicida por kilogramo de peso corporal por día y comparar esa cifra con la ingestión diaria admisible. Para ello, hay que medir con precisión la cantidad de plaguicida contenida en el alimento que efectivamente consume durante un periodo conveniente.

Sobre la ingestión efectiva se han emprendido algunos estudios de este género, muy laboriosos y prolongados. Aunque facilitan datos muy valiosos,

* Véase FAO/OMS, 1968 a, Apéndice 1.

Los estudios en cuestión no permiten evaluar rápidamente el riesgo a que exponen a la población los residuos de un plaguicida determinado. Para evaluar ese riesgo en la práctica, los cálculos deben basarse en datos relativos a los residuos que puedan contener diversos víveres o grupos de víveres y en cifras adecuadas acerca de la cantidad que probablemente se consumirá de cada clase de alimento. Los informes de las Reuniones Conjuntas FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas contienen datos seleccionados, tomados de varias encuestas, acerca del consumo de alimentos, y datos de diversas procedencias sobre residuos, con determinaciones de residuos en material de experimentación.

En algunos de esos cálculos se han utilizado las cifras de « alto consumo » (novenno decilo) obtenidas en estudios efectuados sobre ingestión de alimentos en los Estados Unidos de América (FAO/OMS, 1967, 1968a). Estas cifras se han utilizado también en las evaluaciones hechas por la presente Reunión. Sin embargo, son cifras más altas que las de consumo medio y su utilización se ha puesto en tela de juicio porque la variación dietética normal en una población dada se ha tenido ya en cuenta en el factor de seguridad empleado para determinar la ingestión diaria admisible. Además, no pueden utilizarse a escala mundial porque las pautas de alimentación son muy variables entre los distintos países y porque sólo existen cifras de consumo elevado correspondientes a un país. En cambio, es posible obtener de casi todos los países cifras de consumo medio, que pueden por ello emplearse con más confianza. La Reunión recomendó en consecuencia que se efectuara un estudio piloto sobre distintos países respecto de los cuales ha compilado la FAO cifras de consumo medio de alimentos a las que puede recurrirse para calcular la ingestión diaria de un plaguicida, y que se haga extensivo a ese estudio el programa de cálculo electrónico establecido ya por la OMS para los aditivos alimentarios. Una vez que se conozcan los resultados de dicho estudio piloto, deben compararse con los obtenidos aprovechando cifras de consumo elevado y evaluarse cuidadosamente las ventajas y los inconvenientes de los dos sistemas.

Para hacer los cálculos antes mencionados se utilizarán las concentraciones de residuos determinadas en el momento del consumo. Ahora bien, si esos datos son insuficientes podrán emplearse concentraciones de residuos basadas en cifras correspondientes a los productos no elaborados, teniendo en cuenta cualquier información disponible sobre la desaparición de residuos del plaguicida durante la conservación y elaboración normales del producto (incluso la cocción) antes del consumo.

Es preciso efectuar experimentos mejor coordinados para determinar la relación cuantitativa y cualitativa entre el residuo de un plaguicida conocido en condiciones de « prácticas agrícolas correctas », y el residuo terminal en el momento de la ingestión.

Los « límites de tolerancia » y su relación con las ingestiones efectivas

Para proteger al consumidor contra los riesgos que representa para su salud la exposición a un nuevo plaguicida no deben esperar las autoridades a que se generalice el empleo del producto y emprender después estudios cuantitativos sobre los residuos presentes en el momento del consumo. Aparte de que esta intervención sería demasiado tardía, tales estudios dietéticos, indiscutiblemente muy valiosos, exigen mucho tiempo y gran aplicación. Por tanto, en beneficio del consumidor, es necesario imponer límites de tolerancia para los productos alimenticios en algún momento antes del consumo ; por ejemplo, en la cosecha, al ponerse en el mercado, o, si se trata de un producto de importación, en el momento en que entra en el país. Los « límites de tolerancia » recomendados en las Reuniones Conjuntas FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas van acompañados, en la medida de lo posible, de explicaciones sobre el momento en que han de aplicarse.

En varios casos, las cifras propuestas como « límites de tolerancia » pueden parecer relativamente altas, ya que si se toman como concentraciones en el momento del consumo pueden dar lugar a ingestiones excesivas. Ahora bien, para relacionar esas cifras con las ingestiones diarias admisibles, que se determinan partiendo del supuesto de que el residuo se consumirá diariamente durante toda la vida, hay que tomar en consideración varios factores, a saber :

En primer lugar, el límite de tolerancia para un artículo alimenticio determinado corresponde a la concentración máxima de un residuo que puede ser necesaria para una práctica agrícola correcta, pero en muchos casos no se alcanza esa concentración. Por otra parte, si bien se puede a veces rebasar la concentración máxima, esos casos son tan poco frecuentes en la práctica, que no influyen apreciablemente sobre el consumo medio durante un periodo razonable. Las autoridades nacionales deben decidir si es aceptable o no un artículo alimenticio cuyo contenido en residuos de plaguicidas exceda de los límites de tolerancia establecidos.

En segundo lugar, el límite de tolerancia se basa en el supuesto de que el plaguicida se emplea en todos los alimentos pertenecientes a la clase en cuestión, lo cual en realidad rara vez ocurre.

En tercer lugar, durante la conservación, el tratamiento y la cocción se produce normalmente una pérdida considerable de residuos, cuya concentración resulta en consecuencia mucho más baja en el momento del consumo.

Utilidad de los estudios nacionales sobre alimentación total

En los diversos cálculos que se hacen para determinar los riesgos a que puede dar lugar un plaguicida se toman en consideración varios factores de seguridad y se parte de hipótesis. La mejor manera de determinar los riesgos

consiste en medir la cantidad de plaguicidas que en determinado momento consume la población considerada.

En varios países se han realizado estudios de este género sobre diferentes clases de plaguicidas importantes y de amplia difusión (Swackhamer, 1965 ; Duggan y McFarland, 1967 ; Reino Unido, 1968). En la mayoría de los casos, las ingestiones diarias efectivas eran muy inferiores a las « ingestiones diarias admisibles ». Conviene emprender *periódicamente* y extender también a otros países estudios semejantes sobre alimentos en el momento del consumo. La Reunión insistió en la necesidad de organizar y ejecutar adecuadamente esos estudios a fin de obtener de ellos resultados útiles.

4. EVALUACION DE DATOS RELATIVOS A LA INGESTION DIARIA ADMISIBLE

La Reunión decidió dejar para otra ocasión el examen de los compuestos organomercuriales, toda vez que se espera disponer más adelante de informaciones suplementarias sobre esos plaguicidas.

Una Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas evaluó por primera vez el cloropropilato, el dicofol y el toxafeno. En lo que se refiere al dicofol, se consideraron satisfactorios los datos presentados y se fijó una ingestión diaria admisible para ese compuesto. En el caso del cloropropilato se estableció una ingestión diaria admisible con carácter provisional por no conocerse a ciencia cierta la naturaleza de los metabolitos ni haberse efectuado más que un solo estudio completo del compuesto. No pudo establecerse una ingestión diaria admisible para el toxafeno por falta de datos sobre la identidad del material actualmente en uso.

Se practicaron nuevas evaluaciones del HCH (calidades técnicas) y del clorobencilato. No pudo establecerse una ingestión diaria admisible para el HCH (calidades técnicas) por la variabilidad de las proporciones de los diversos isómeros y por las diferencias conocidas entre la toxicología de esos isómeros en los diversos productos puestos en el mercado. Para el clorobencilato se estableció una ingestión diaria admisible a base de datos anteriormente presentados, que se completaron con los resultados de un estudio de dos años de duración sobre una segunda especie, realizado a petición de la Reunión Conjunta de 1965.

En total se examinaron por primera vez cinco compuestos organofosforados. Con carácter provisional se fijó una ingestión diaria admisible para el cumafós, en espera de que se estudiaran nuevos datos toxicológicos sobre los productos metabólicos. Al establecerse las ingestiones diarias admisibles para los otros cuatro compuestos organofosforados se tomó nota de los trabajos complementarios que se consideraron convenientes. En el caso del

crufomato, se disponía de suficientes datos sobre animales, pero las observaciones efectuadas en el hombre eran limitadas. Respecto al dioxatión, faltaban datos toxicológicos sobre las sustancias que constituían el 30 % de las impurezas presentes en el producto técnico, mientras que en el caso del fenclorfós despertó cierta inquietud la toxicidad de su metabolito: 2, 4, 5-triclorofenol. Además, se observó que tanto el dioxatión como el fenclorfós producían mayor efecto sobre la aliesterasa que sobre la colinesterasa. Por lo que hace al etión, se tomó nota de la ausencia de estudios de larga duración y de la omisión de estimaciones de la colinesterasa en los estudios sobre reproducción.

Tres compuestos organofosforados fueron objeto de nuevas evaluaciones. La Reunión confirmó las evaluaciones practicadas en 1965 y 1967 para el fosfamidón y el azinfós-metilo, respectivamente. Los últimos datos recibidos sobre los estudios de reproducción y teratogenicidad relativos al metilparatión fueron motivo de inquietud. A reserva de que se recibieran nuevos datos sobre estas cuestiones se estableció provisionalmente una ingestión diaria admisible más baja que la propuesta en 1965.

La Reunión no pudo proceder a una nueva evaluación del oxidemetón-metilo, a pesar de haberse preparado en 1967 una monografía sobre este compuesto. Un examen detenido de la información disponible puso de manifiesto que ni los datos toxicológicos facilitados podían relacionarse con un compuesto único definido, ni había un conocimiento preciso de los materiales efectivamente utilizados en la agricultura. Por otra parte, tampoco se disponía de datos correspondientes a un periodo prolongado respecto de ninguna sustancia perteneciente a este grupo. En consecuencia, la Reunión recomendó que dejara de considerarse válida la ingestión diaria admisible establecida en la reunión precedente. Los trabajos complementarios que se requieren para una evaluación completa deberán abarcar la especificación del compuesto o los compuestos efectivamente utilizados en la agricultura y comprenderán especialmente estudios para comparar el destino metabólico de los residuos en las plantas, los animales y el hombre, la investigación de la inhibición de la colinesterasa en el hombre y estudios suficientemente prolongados en dos especies.

Los arseniatos de plomo y de calcio fueron objeto de una nueva evaluación. No pudo establecerse como admisible ninguna cantidad ingerida diariamente por falta de estudios de larga duración y por no estar excluida la posibilidad de que el arsénico sea carcinógeno.

Fue evaluado de nuevo el oxitileno. Como no existen nuevos datos sobre su toxicidad y son insuficientes los datos disponibles sobre productos de reacción con componentes alimentarios, se confirmó la decisión tomada en 1965 de no establecer ninguna ingestión diaria admisible.

Por no haberse podido demostrar en estudios prolongados, efectuados en ratas, una concentración carente de efectos, no se fijó ninguna ingestión diaria admisible para el oxitioquinox.

Se estableció una ingestión diaria admisible para el endosulfán tomando como base los estudios efectuados durante un largo periodo y los datos aportados al respecto.

En su tercera reunión, el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas pidió que volviera a interpretarse la ingestión diaria admisible anteriormente establecida para el malatión por lo que respecta a la posibilidad de aplicarla al malaoxón. Se puede sostener ahora que en la ingestión diaria admisible para el malatión se ha previsto también la presencia de huellas de malaoxón.

En el Anexo 2 se registran las ingestiones diarias admisibles establecidas por la Reunión.

5. EVALUACION DE DATOS RELATIVOS A LIMITES DE TOLERANCIA Y A LIMITES PRACTICOS DE RESIDUOS

La Reunión, durante su evaluación de los datos relativos a los residuos de los diversos plaguicidas, examinó la información disponible sobre pautas de utilización, ensayos dirigidos, métodos de análisis, y destino de los residuos durante la conservación y elaboración de los alimentos. Se tuvieron en cuenta todas las indicaciones disponibles sobre la aparición de residuos en los alimentos en el comercio o en el momento del consumo.

Algunos de los plaguicidas no habían sido examinados por anteriores Reuniones Conjuntas FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas; otros habían sido ya estudiados desde el punto de vista de las ingestiones diarias admisibles, pero no evaluados para establecer límites de tolerancia ni límites prácticos de residuos. La Reunión examinó también, y en algunos casos modificó, algunas de las recomendaciones formuladas en reuniones anteriores.

En lo que respecta a los compuestos examinados por primera vez por la Reunión, se recomendaron límites provisionales de tolerancia para el cumafós, el fenclorfós y el crufomato en ciertas carnes y productos animales; para el dioxatión y el etiión en ciertos productos animales y vegetales; y para el clorobencilato, el cloropropilato y el dicofol en ciertos productos vegetales. Los tres primeros se utilizan contra las plagas de animales de granja y los tres últimos son acaricidas que se emplean en las plantas. En el Anexo 3 se indican, en cada caso, los datos suplementarios que permitirían revisar esas recomendaciones. No se recomendaron límites de tolerancia para el oxtioquinox porque no se había establecido para este compuesto ninguna ingestión diaria admisible (véase la página 17). Otros compuestos examinados en esta reunión fueron el azinfós-metilo, los arseniatos de plomo y de calcio, el oxietileno y el fosfamidón. No obstante persistir algunas dudas sobre la identidad de los residuos terminales de azinfós-metilo y de fosfamidón, se recomendaron límites provisionales de tolerancia

para esos compuestos en diversos productos vegetales. En cambio, en lo que respecta a los arseniatos, y aunque existen abundantes datos sobre los residuos en el comercio, la Reunión no pudo recomendar límites de tolerancia por no haberse establecido ingestiones diarias admisibles para el arsénico y el plomo. No se recomendaron límites de tolerancia para el oxietileno por falta de datos sobre las cantidades de etilclorhidrina que se forman durante la utilización comercial del fumigante como bactericida o insecticida.

También se examinaron en esta Reunión el metilparatión, el endosulfán, el HCH (calidades técnicas), el toxafén y el oxidemetón-metilo. En el caso de este último se tropezó con dificultades especiales debidas a la gran diversidad de productos comerciales. Se desconoce la composición precisa de estos productos que probablemente dan lugar a diferentes residuos terminales. Por esa razón no se recomendaron límites de tolerancia para el oxidemetón-metilo. Asimismo, dada la gran variedad de composiciones de HCH (calidades técnicas) de diversas procedencias, la Reunión no estuvo en condiciones de recomendar límites de tolerancia para ese producto. Tampoco se hicieron recomendaciones respecto al toxafeno por la falta de información sobre la composición del producto comercial y la escasa confianza que inspiran los métodos de análisis de los residuos. En cambio, se recomendaron límites de tolerancia provisionales para el metilparatión y el endosulfán en diversos productos vegetales.

La Reunión examinó también varios asuntos que le había remitido el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas en su tercera reunión (FAO/OMS, 1968). Como resultado de ello, se introdujeron ciertas modificaciones y adiciones en el *Resumen de ingestiones diarias admisibles, límites de tolerancia, límites provisionales de tolerancia y límites prácticos de residuos que fueron recomendados* (Anexo 2) así como en las diversas monografías sobre HCN, el carbarilo, el lindano, el diacínón, el DDT, la dieldrina, el malatión, el ion bromo (producido por utilización de metilbromuro o de dibromuro de etileno) y el heptacloro. En ciertos casos estas adiciones comprenden recomendaciones sobre límites de tolerancia o límites prácticos de residuos.

Se dedicó atención especial a los métodos analíticos establecidos con diferentes fines (véase la sección 2.10). También se examinaron otros métodos de expresar la cantidad de residuos en productos con elevado contenido de grasas, como por ejemplo, la carne y la leche. Se acordó que en el caso de la leche los límites de tolerancia normalmente debían expresarse tomando como base la leche entera para los plaguicidas de mayor polaridad, entre los que figuran muchos de los compuestos organofosforados y sus metabolitos, así como todos los carbamatos. Cuando aparecen residuos de estos compuestos, generalmente se observan en las fases acuosa y no acuosa de la leche y de los productos lácteos. En cambio, algunos de los plaguicidas organoclorados carecen relativamente de polaridad y sus residuos en la leche

o en los productos lácteos aparecen casi exclusivamente en la fase grasa. Respecto de estos productos, los residuos de compuestos organoclorados se expresan normalmente en función del contenido de grasa, por ejemplo, indicando el contenido de residuos en ppm del componente exento de polaridad del producto alimenticio, tal como ha sido determinado por extracción de un disolvente sin polaridad. Las mismas consideraciones se aplican generalmente a otros productos, como la carne y sus derivados.

6. ACTIVIDADES FUTURAS

Se sugirió la conveniencia de que una reunión ulterior se ocupe de las siguientes cuestiones :

1. Examen de todos los compuestos enumerados en el grupo de prioridad IV del informe sobre la tercera reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (FAO/OMS, 1968c), a saber : binapacril, captán, diclofuanida, difolatán, dinocap, difenilamina, etoxiquina, folpet, formotión, hexaclorobenceno (b), ortofenilfenol y su sal sódica, quintoceno, tiabendazol y tiometón (el metilparatión y el toxafeno fueron examinados en 1968).

2. Examen del fenitritión, conforme a la recomendación formulada en la Reunión Conjunta de 1967.

3. Posibilidad de establecer ingestiones diarias admisibles o valores de residuos insignificantes para una serie de fumigantes que pueden persistir sin sufrir alteraciones después de la elaboración de productos alimenticios tratados, a saber : el bisulfuro de carbono, el tetracloruro de carbono, el dibromuro de etileno, el bicloruro de etileno y el tricloretileno.

4. Conveniencia de establecer ingestiones diarias admisibles para grupos de plaguicidas afines.

7. RECOMENDACIONES A LA FAO Y A LA OMS

1. En interés de la salud pública y de la agricultura, deben convocarse nuevas reuniones conjuntas del Grupo de Trabajo de la FAO y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas con objeto de estudiar y evaluar otros plaguicidas que se emplean extensamente en agricultura y de revisar los ya evaluados teniendo en cuenta nuevos datos y los adelantos de la toxicología y ciencias afines. Conviene que estas reuniones se celebren cada año.

2. La OMS debe efectuar un estudio piloto utilizando las cifras apropiadas de consumo medio y elevado de alimentos para el cálculo de las ingestiones diarias de plaguicidas. Es de esperar que un estudio de este género vendrá a reafirmar que cuando los plaguicidas se emplean con

arreglo a prácticas agrícolas correctas, sus residuos en los alimentos quedan dentro de los límites recomendados en el presente informe y no exceden de las ingestiones diarias admisibles.

3. Convendría convocar una reunión de expertos en metodología, a ser posible en colaboración con la UIQPA y otras organizaciones interesadas, para poner en claro la naturaleza, los métodos y las interpretaciones de los resultados obtenidos al medir la inhibición de la colinesterasa y la aliesterasa.

4. Deben fomentarse y apoyarse en la medida de lo posible los programas (incluso la utilización de compuestos marcados con isótopos radiactivos) destinados a investigar : *a*) la tasa de desaparición de residuos de plaguicidas entre el momento de la cosecha o del sacrificio y el del consumo y *b*) la naturaleza y toxicidad de los residuos terminales.

5. Debe darse prioridad a la determinación y publicación de especificaciones para plaguicidas que puedan dejar residuos en los alimentos. Son de señalar a este propósito los respectivos programas de la FAO y de la OMS que establecen especificaciones para plaguicidas.

6. Debe considerarse la posibilidad de publicar en un solo volumen monografías sobre todos los plaguicidas evaluados hasta la Reunión Conjunta de 1968, inclusive.

8. RECOMENDACIONES A LOS GOBIERNOS MIEMBROS

1. Enterada de que la presencia accidental de residuos en diversos artículos alimenticios y piensos se debe en parte a la contaminación del medio ambiente, la Reunión recomienda que se procure descubrir las fuentes de esa contaminación y eliminarlas siempre que sea posible a fin de reducir la concentración natural de residuos de plaguicidas.

2. Dada la inquietud producida por la extensión que alcanza el uso de ciertos plaguicidas persistentes, la Reunión recomienda que estos productos se sustituyan siempre que sea posible por plaguicidas cuyos residuos sean menos inconvenientes desde el punto de vista toxicológico.

3. Enterada de que en la dieta del hombre entran arsénico y plomo por múltiples causas, entre ellas el uso intencionado de materiales que contienen esos elementos en el tratamiento industrial de los alimentos y en las prácticas agrícolas, la Reunión recomienda que, siempre que sea posible, se utilicen sustitutos satisfactorios a fin de disminuir la ingestión dietética de esos compuestos.

4. Enterada de que los resultados de recientes investigaciones indican la presencia, después de la elaboración, de residuos de fumigantes no modificados en los productos alimenticios tratados, la Reunión recomienda que

se emprendan nuevos trabajos sobre la toxicidad de esos fumigantes no modificados y sobre sus concentraciones en los alimentos en diversas condiciones prácticas de utilización.

5. La reunión recomienda que se efectúen estudios detallados sobre la alimentación total, particularmente en los países donde no se han emprendido hasta ahora trabajos de esa clase, y encarece la necesidad de organizar y ejecutar adecuadamente los estudios en cuenti6n.

REFERENCIAS

- Abbott, D. C., Goulding, R. y Tatton, J. O'G. (1968) Organochlorine pesticide residues in human fat in Great Britain. *Brit. med. J.*, **3**, 146
- Bielorai, R. y Alumot, E. (1966) Determination of residues of fumigant mixtures in cereal grain by electron-capture gas chromatography. *J. agric. Fd Chem.*, **14**, 622
- Duggan, R. E. y McFarland, F. J. (1967) Residues in food and feed in USA. *Pestic. monit. J.*, **1**, 1
- Egan, H., Goulding, R., Roburn, J. y Tatton, J. O'G. (1965) Organo-chlorine pesticide residues in human fat and human milk. *Brit. med. J.*, **2**, 66
- Estados Unidos de América, Department of Health, Education, and welfare, Food and Drug Administration (1968) *Pesticide Analytical Manual, Volume I*, 2ª ed.
- FAO (1966) *Informe de la segunda reuni6n del Grupo de Trabajo de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas (Extracto) FAO : Informe de reuni6n N° PL/1965/12*
- FAO/OMS (1958) *Métodos de ensayo toxicológico de los aditivos alimentarios ; segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Serie de Informes de reuniones de la FAO sobre Nutrici6n, N° 17 ; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., N° 144*
- FAO/OMS (1961) *Evaluaci6n de los peligros de carcin6genesis que entrañan los aditivos alimentarios ; quinto informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. FAO : Estudios sobre Nutrici6n, N° 29 ; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., N° 220*
- FAO/OMS (1962) *Principios fundamentales para la seguridad del consumidor contra los residuos de plaguicidas ; informe de la Reuni6n de un Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas y del Cuadro de Expertos de la FAO sobre el Uso de Plaguicidas en la Agricultura. FAO : Informe N° PL/1961/11 de la Direcci6n de Fitotecnia y Protecci6n Fitosanitaria ; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., N° 240*
- FAO/OMS (1964) *Evaluaci6n de la toxicidad de los residuos de plaguicidas en los alimentos ; informe de una Reuni6n Conjunta del Comité de la FAO de Plaguicidas en la Agricultura y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas. FAO : Informe de Reuni6n N° PL/1963/13 ; WHO/Food Add./23 (1964)*
- FAO/OMS (1965a) *Evaluaci6n de la toxicidad de los residuos de plaguicidas en los alimentos ; informe de la Segunda Reuni6n Conjunta del Comité de la FAO de Plaguicidas en la Agricultura y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas. FAO : Informe de Reuni6n N° PL/1965/10 ; WHO/Food Add./26.65*
- FAO/OMS (1965b) *Evaluaci6n de la toxicidad de los residuos de plaguicidas en los alimentos. FAO : Informe de Reuni6n N° PL/1965/10/1 ; WHO/Food Add./27.65*

- FAO/OMS (1965c) *Evaluación de los riesgos para el consumidor que resultan del uso de fumigantes en la protección de los alimentos*. FAO : Informe de Reunión N° PL/1965/10/2 ; WHO/FOOD Add./28.65
- FAO/OMS (1966) *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad : diversas sustancias antimicrobianas, antioxidantes, emulsificantes, estabilizadores, agentes para tratamiento de las harinas, ácidos y bases ; noveno informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*. FAO : Reuniones sobre Nutrición, Serie de Informes, N° 40 ; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., N° 339
- FAO/OMS (1967a) *Residuos de Plaguicidas en los Alimentos ; informe de una Reunión Conjunta del Grupo de Trabajo de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas*. FAO : Estudios Agropecuarios N° 73 ; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., N° 370
- FAO/OMS (1967b) *Evaluación de los residuos de plaguicidas en los alimentos*. FAO, PL : CO/15 ; WHO/Food Add./67/32
- FAO/OMS (1967c) *Informe del Segundo Periodo de Sesiones del Comité del Codex Sobre Residuos de Plaguicidas a la Comisión del Codex Alimentarius del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias en su Quinto Periodo de Sesiones*. Alinorm 68/24
- FAO/OMS (1968a) *Residuos de Plaguicidas ; informe de la Reunión Conjunta de 1967 del Grupo de Trabajo de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas*. FAO : Informe de Reunión PL : 1967/M/11 ; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., N° 391
- FAO/OMS (1968b) *Evaluaciones de algunos residuos de plaguicidas en los alimentos — 1967*. FAO/PL : 1967/M911/1 ; WHO/Food Add./68.30
- FAO/OMS (1968c) *Informe del Tercer Periodo de Sesiones del Comité del Codex sobre Residuo de Plaguicidas a la Comisión del Codex Alimentarius del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias en su Sexto Periodo de Sesiones*. Alinorm 69/24
- FAO/OMS (1969) *Evaluaciones de algunos residuos de plaguicidas en los alimentos — 1968*. FAO/PL : 1968/M/9/1 ; WHO/Food Add./69.35
- Gran Bretaña (1968) *Report of the Government Chemist, 1967*, Londres, H. M. Stationery Office
- IUPAC (1969) *Information Bulletin N° 34*, Zurich, pp. 38-40
- Swackhamer, A. B. (1965) Report on pesticide residues in restaurant meals in Canada. *Pestic. Prog.* 3, 108-114
-

Anexo I

**INDICE DE LA DOCUMENTACION EXISTENTE
SOBRE DIVERSOS COMPUESTOS**

<i>Compuesto</i>	<i>Publicación FAO/OMS y año de aparición¹</i>	<i>Compuesto</i>	<i>Publicación FAO/OMS y año de aparición¹</i>
Acido cianhídrico	1965c, 1969	Dimetrina	1965b
Acetato fenilmercúrico ²	1967b, 1968b	Dioxatión	1969
Acilonitrilo	1965c	DNOC	1965b
Aldrina	1967b, 1968b	Endosulfán	1968b, 1969
Aletrina	1965b	Endrina	1965b
Arseniato de calcio	1969	Etión	1969
Arseniato de plomo	1969	Fenclorfós	1969
Azinfós-metilo	1969	Ferbam	1965b, 1968b
Bisulfuro de carbono	1965c, 1968b	Fosfamidón	1965b, 1967b, 1969
Bicloruro de etileno	1965c, 1968b	Fosfina ⁴	1967b, 1968b
Butóxido de piperonilo	1967b, 1968b	HCH (calidades técnicas)	1969
Captán	1965b	Heptacloro	1967b, 1968b, 1969
Carbaril	1967b, 1968b, 1969	Ion bromo ⁵	1969
Clorobencilato	1969	Lindano ⁶	1967b, 1968b, 1969
Clorbensida	1965b	Malatión	1967b, 1968b, 1969
Clordano	1968b	Mancozeb	1968b
Clorfensón	1965b	Maneb	1965b, 1968b
Cloropicrina	1965c	Metilbromuro ⁸	1967b, 1968b
Cloroprofilato	1969	Metilparatión	1969
Cloroprofán	1965b	Metoxicloro	1965b
Clortión	1965b	Mevinfós	1965b
Compuestos de trifenilestaño	1965b	MGK 264	1968b
Cruformato	1969	Nabam	1965b, 1968b
Cumafós	1969	Oxidemetón-metilo ⁷	1968b
DDT	1967b, 1968b, 1969	Oxietileno	1965c, 1969
Demetón	1965b, 1968b	Oxitioquinox	1969
Diacinón	1965b, 1967b, 1968b, 1969	Paratión	1965b, 1968b
Dibromuro de etileno ⁸	1967b, 1968b	Piretrinas	1967b, 1968b
Diclorvos	1967b, 1968b	Profam	1965b
Dicofol	1969	Tetracloruro de carbono	1965c, 1968b
Dieldrina	1967b, 1968b, 1969	Tiram	1965b, 1968b
Difenilo	1967b, 1968b	Toxafeno	1969
Dimetoato	1968b	Zineb	1965b, 1968b
		Ziram	1965b, 1968b

¹ Salvo que se indique otra cosa, la primera fecha corresponde a la primera monografía completa o completamente revisada. Las fechas subsiguientes se refieren a los *addenda* a esa monografía. Cuando se trata de una monografía completamente revisada no se mencionan las monografías anteriores o anticuadas que se hayan publicado. La lista completa de referencias figura en las páginas 22 y 23.

² Más otros compuestos organomercuriales.

³ Véase también « ion bromo ».

⁴ Denominado también « fosfuro de hidrógeno ».

⁵ *Addendum* solamente; evaluado antes como « dibromuro de etileno » o « metilbromuro ».

⁶ Denominado antes « HCH-gamma ».

⁷ Denominado antes « sulfóxido de demetón-S-metilo ».

Anexo 2

RESUMEN DE INGESTIONES DIARIAS ADMISIBLES, LÍMITES DE TOLERANCIA, LÍMITES PROVISIONALES DE TOLERANCIA Y LÍMITES PRÁCTICOS DE RESIDUOS QUE FUERON RECOMENDADOS EN DICIEMBRE DE 1968 *

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
ácido cianhídrico	0,05	Cereales crudos . 75 Harina 6		Examinado nuevamente, pero sin modificaciones desde el informe precedente
aldrina	0,0001			Véase dieldrina
arsénico (en forma de arseniato de calcio o de plomo)	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado nuevamente, no es posible recomendar ningún límite de tolerancia en ausencia de ingestión diaria admisible
azinfós-metilo	0,0025	● Albaricoques, uvas 4,0 c ● Otras frutas 1,0 c ● Hortalizas 0,5 c		
bisulfuro de carbono	Ninguna	No se recomienda ninguno		
butóxido de piperonilo	0,03 c	Cereales crudos . 20 c Frutas (para conserva), frutas secas y hortalizas, semillas de aceite, nueces . 8,0 c		
Cantidad total de bromuro inorgánico de todos los orígenes, en particular fumigantes que contienen bromo	1,0	Huevos secos, especias, hierbas . 400 a Cereales crudos . 50 Higos secos . . . 250 a Aguacates . . . 75 a Pasas, dátiles secos 100 a Melocotones secos 50 a Ciruelas pasas . . 20 a		En espera del posible establecimiento de la ingestión diaria máxima admisible de fumigante no modificado, los residuos de bromuro inorgánico no deben asociarse al fumigante no modificado

* Se facilitan notas explicativas al final del cuadro que figura en la página 32. Para más detalles sobre esas recomendaciones, véase FAO/OMS (1969) *1968 evaluations of some pesticide residues in food*. FAO/PL: 1968/M/9/1; WHO/Food Add./69.35.

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
captán	0,1	Otras frutas secas 30 <i>a</i> Frutos agrios, fresas 30 <i>a</i> Otras frutas frescas 20 <i>a</i> Harina integral 50 No se recomienda ninguno		Definición de residuo de bromuro modificada ahora en lo que respecta al origen No se volvió a considerar este compuesto
carbarilo	0,02	Frutos de árbol, incluso frutos agrios, frutas pequeñas y bayas, verduras, aceitunas, nueces descascaradas, cucurbitáceas, melones 10 <i>a</i> Otras hortalizas, aves de corral, semilla de algodón 5 <i>a</i> Arroz 2,5 <i>a</i> ● Carne de ganado vacuno, cabrío y lanar 1,0 <i>a</i> ● Leche entera 0,02 <i>a</i>		En las aves de corral, los residuos están concentrados principalmente en la piel
clorbensida	0,01	No se recomienda ninguno		No se examinó nuevamente este compuesto
clordano	0,001	Raíces grandes, verduras de hoja y tallo 0,3 <i>a</i> Pequeñas raíces comestibles (salvo zanahorias), cucurbitáceas, piña 0,2 <i>a</i> Remolachas, vainas enteras de legumbres, bayas, tomates y hortalizas afines, maíz tierno y maíz reventón 0,1 <i>a</i>	Cereales crudos 0,1 <i>a</i>	El residuo ha de medirse como clordano alfa + gamma Los límites de tolerancia se aplican a los residuos que proceden únicamente del tratamiento del suelo (véase en la página 50 de la Monografía de 1967, definiciones de raíces comestibles grandes y pequeñas)
clorobencilato	● 0,02	● Manzanas, peras (a base del fruto entero) 5,0 <i>c</i> ● Frutos agrios (a base del fruto entero) 1,0 <i>c</i> ● Almendras, nueces (sin cáscara) 0,2 <i>c</i> ● Melones y sandías 1,0 <i>c</i>		

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
cloroprofilato	● 0,01	● Manzanas, peras, frutos agrios (a base del fruto entero) 3,0 c ● Tomates, melones 1,0 c		
compuestos organomercuriales	Ninguna	No se recomienda ninguno	No se recomiendan, pero véanse observaciones en la Monografía de 1967	No hay inconveniente en que se utilicen organomercuriales como protectores de semillas ni en aplicarlos a manzanos hasta la caída de los pétalos
crufomato (Ruelene)	● 0,1	● Leche entera 0,05 c ● Carne (a base de la grasa) 1,0 c		Los límites de tolerancia para la carne se aplicarán en el matadero
cumafós	● 0,0005 c	● Huevos (sin cáscara) 0,05 c ● Carne, incluso aves de corral (a base de la grasa) 0,5 c		Los residuos se determinarán como cumafós y su análogo oxigenado y se expresarán en cumafós Los límites de tolerancia para la carne y las aves de corral se aplicarán en el matadero
DDT	0,01	Manzanas, peras, melocotones, albaricoques, frutas pequeñas (excepto fresas), hortalizas (excepto las raíces comestibles), carne, pescado o aves de corral (a base de la grasa) 7,0 a ● Nueces descascaradas 1,0 a Fresas, raíces comestibles 1,0 a Cerezas, ciruelas, frutos agrios, fruta tropical 3,5 a	● Leche entera 0,05 a ● Productos lácteos (a base de la grasa) 1,25 a ● Huevos (sin cáscara) 0,5 a	Los límites se aplican al DDT, al DDD y al DDE, aisladamente o en cualquier combinación
demeton	0,0025	No se recomienda ninguno		Este compuesto no fue considerado aisladamente
diacínón	0,002	Melocotones, frutos agrios, brásicas y otras hortalizas de hoja 0,7 a Otras frutas y hortalizas 0,5 a ● Carne (a base de la grasa) 0,75 a		Los límites de tolerancia para la carne se aplicarán en el matadero

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
dibromuro de etileno	Ninguna	No se recomienda ninguno		Véase también «cantidad total de bromuro inorgánico». Examinado nuevamente, pero sin modificaciones desde el informe precedente
dicloruro de etileno	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado nuevamente, pero sin modificaciones desde el informe precedente
diclorvos	0,004	Cereales crudos 2,0 <i>a</i> Productos farináceos y hortalizas frescas 0,3 <i>a</i> Hortalizas en conserva y congeladas, frutos (excepto agríos) 0,1 <i>a</i>		Se declarará el contenido de dicloroacetaldehído (DCA) siempre que sea posible
dicofol	● 0,025	● Frutas, lúpulo, hortalizas, té (de determinada plantación) para mezclar solamente 5,0 <i>c</i> ● Té (mezclado) 1,0 <i>c</i>		
dieldrina	0,0001	Hortalizas y frutas (excepto agríos) 0,1 <i>c</i> Frutos agríos, arroz 0,05 <i>c</i>	Cereales crudos 0,02 <i>c</i> ● Huevos (sin cáscara) 0,1 <i>c</i> Productos lácteos (a base de la grasa) 0,125 <i>c</i> Carne (a base de la grasa) 0,2 <i>c</i> Leche entera 0,005 <i>c</i>	El límite práctico de residuos en huevos sin cáscara equivale a 0,25 ppm en yema de huevo Los límites se aplican a la aldrina y a la dieldrina aisladamente o en cualquier combinación y se expresan como dieldrina
difenilo	0,125	Frutos agríos 110		
dimetoato	0,02	Frutos de árbol (incluso agríos) 2,0 <i>a</i> Hortalizas (excepto tomates y pimientos) 2,0 <i>a</i> Tomates y pimientos 1,0 <i>a</i>		Los residuos se determinarán como dimetoato y su análogo oxigenado y se expresarán en dimetoato
dioxatión	● 0,0015	● Frutas de pepita 5,0 <i>c</i> ● Uvas 2,0 <i>c</i> ● Frutos agríos 3,0 <i>c</i> ● Carne, excepto aves de corral (a base de la grasa) 1,0 <i>c</i>		Los residuos de isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> del ingrediente activo principal se determinarán y expresarán como la suma de los dos Los límites de tolerancia para la carne se aplicarán en el matadero

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
ditiocarbamatos, dimetilo (ferbam, tiram y ziram)	0,025 ^b	No se recomienda ninguno		La ingestión diaria admisible se aplica a los compuestos madre y a la suma de los mismos si está presente más de uno
ditiocarbamatos, etileno bis [mancozeb, maneb y zineb (incluso zineb derivado de nabam más sulfato de zinc)]	0,025 ^b	No se recomienda ninguno		La ingestión diaria admisible se aplica a los compuestos madre y a la suma de los mismos si está presente más de uno
endosulfán	● 0,0075	● Frutas, hortalizas 2,0 ^b		Los residuos se medirán y declararán como endosulfán A y B total y sulfato de endosulfán
endrína				Examen aplazado en espera de que se terminen las investigaciones en curso
etión	● 0,00125	● Uvas 2,0 ^c ● Otras frutas 1,0 ^c ● Hortalizas 0,5 ^c ● Té (de determinada plantación para mezclar solamente 7,0 ^c ● Té mezclado 1,0 ^c ● Carne (a base de la grasa) 1,5 ^c		Los límites de tolerancia para la carne se aplicarán en el matadero
fenclorfós	● 0,01	● Leche entera 0,04 ^c ● Yema de huevo 0,05 ^c ● Carne (a base de la grasa) 7,5 ^c		Los residuos de fenclorfós y sus análogos oxigenados se determinarán y expresarán como fenclorfós Los límites de tolerancia para la carne se aplicarán en el matadero
fosfamidón	0,001	● Cereales crudos . . . 0,1 ^c ● Manzanas, peras . . . 0,5 ^c ● Frutos agrios 0,4 ^c ● Otras frutas, coles . . 0,2 ^c ● Raíces comestibles Inne- cesarias ● Tomates, lechuga, pepinos, sandías 0,1 ^c		Los residuos se determinarán por la técnica de inhibición de la colinesterasa y los resultados se expresarán en fosfamidón
fosfamína	Innecesaria	Productos farináceos (sólo los que hayan de cocinarse) hor-		Véanse las restricciones previstas en el informe de la reunión de 1967

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
fosfamina (continuación)		talizas secas y especias 0,01 Cereales crudos . . 0,1		(FAO/OMS, 1968 a), pág. 17
HCH (mezcla técnica de isómeros)	Ninguna	No se recomienda ninguno		Fue examinado, pero no es posible formular recomendaciones (véase la Monografía)
heptacloro	0,0005	● Raíces comestibles (excepto patatas y zanahorias), coles y otras verduras de hoja 0,1 ^a	Leche entera 0,005 ^a Productos lácteos (a base de la grasa) 0,125 ^a Carne (a base de la grasa) 0,2 ^a Cereales crudos 0,02 ^a Hortalizas, excepto zanahorias 0,05 ^a ● Zanahorias 0,1 ^a	Los residuos conjuntos de heptacloro y su epóxido se determinarán y expresarán como heptacloro Los límites de tolerancia se aplican a los residuos que resultan de la aplicación a la semilla y al suelo solamente
lindano	0,0125	Cereales crudos 0,5 ^a Hortalizas 3,0 ^a ● Arándanos, cerezas, uvas, ciruelas y fresas 3,0 ^a	● Huevos (yema) 0,2 ^a Productos lácteos (a base de la grasa) 0,1 ^a ● Carne (a base de la grasa) 2,0 ^a	
malatión	0,02	Frutas (con exclusión de los frutos agrios), frutas secas, nueces y cereales crudos 8,0 ● Harina integral de centeno y de trigo 2,0 Frutos agrios 4,0 Verduras de hoja 6,0 Otras hortalizas 3,0		
metilbromuro	Ninguna	No se recomienda ninguno		Véase también «cantidad total de bromuro inorgánico». Examinado nuevamente este compuesto, no se han introducido modificaciones respecto al informe precedente
metilparatión	● 0,001 ^c	● Frutas, coles, cucurbitáceas 0,2 ^c ● Otras hortalizas 1,0 ^c ● Aceite de semilla de algodón 0,05 ^c		

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
metoxicloro	0,1	No se recomienda ninguno		No se ha examinado nuevamente este compuesto
MGK 264	Ninguna	No se recomienda ninguno	No se recomiendan (véase Monografía 1967 FAO/OMS, 1968 b)	
oxidometón-metilo	● Suprimida	No se recomienda ninguno		Se estudiaron límites de tolerancia pero no fue posible hacer recomendaciones en ausencia de una ingestión diaria admisible
oxietileno	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado nuevamente, pero no se han establecido ni recomendado ingestión diaria admisible, límites de tolerancia, ni límites prácticos de residuos
oxitioquinox	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado este compuesto, no fue posible hacer recomendaciones en ausencia de una ingestión diaria admisible
paratión	0,005	Hortalizas, excepto zanahorias . . . 0,7 <i>a</i> Melocotones, albaricoques, frutos agrios . . . 0,5 <i>a</i> Otras frutas frescas 1,0 <i>a</i>		
piretrinas	0,04 <i>a</i>	● Cereales crudos . . . 3,0 <i>c</i> ● Frutas (para conserva) frutas secas, hortalizas secas, semillas oleaginosas, nueces 1,0 <i>c</i>		Ninguna modificación desde el informe precedente (la Monografía de 1967 contiene una corrección relativa a la sensibilidad del método de análisis) Los límites provisionales de tolerancia se revisarán en 1972 y no en 1970 como se daba a entender en el informe de 1967 sobre frutas
plomo (como arseniato de plomo)	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado nuevamente este producto, no es posible recomendar límites de tolerancia en ausencia de una ingestión diaria admisible

Compuesto	Máxima ingestión diaria admisible (mg/kg de peso corporal)	Límites de tolerancia recomendados (ppm)	Límites prácticos de residuos (ppm)	Observaciones
tetracloruro de carbono	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado nuevamente, no se han establecido ni recomendado ingestión diaria admisible, límites de tolerancia, ni límites prácticos
toxafén	Ninguna	No se recomienda ninguno		Examinado este compuesto no se establecieron ni recomendaron ingestión diaria admisible, límites de tolerancia, ni límites prácticos de residuos

● Recomendación nueva o modificación de una recomendación anterior.

- a* Provisional. Los resultados de los trabajos necesarios habrán de comunicarse a más tardar el 30 de junio de 1970.
- b* Provisional. Los resultados de los trabajos necesarios habrán de comunicarse a más tardar el 30 de junio de 1971.
- c* Provisional. Los resultados de los trabajos necesarios habrán de comunicarse a más tardar el 30 de junio de 1972.

Notas explicativas

- Salvo indicación en contrario, todos los límites de tolerancia y todos los límites prácticos de residuos se aplican a productos agrícolas crudos puestos en el mercado.
- Los límites de tolerancia para las frutas y hortalizas deberán aplicarse lo más pronto posible después de la cosecha y, en cualquier caso, antes de ponerse en venta al público.
- En el caso de cualquier producto que entre en el comercio internacional, los límites de tolerancia serán aplicables en el punto de entrada de un país o lo más pronto posible después de su entrada y, en cualquier caso, antes de elaborar el producto.

Anexo 3**OTROS TRABAJOS Y DATOS NECESARIOS
(O CONVENIENTES)****AZINFOS-METILO****Necesarios antes del 30 de junio de 1972**

1. Datos sobre la naturaleza de los residuos terminales en las plantas, en los animales y en sus productos.
2. Datos complementarios sobre las concentraciones de residuos en los productos agrícolas crudos que circulan en el comercio.
3. Datos sobre la desaparición de residuos durante el almacenamiento de las hortalizas y su cocción en los domicilios.
4. Datos sobre el posible paso de residuos al vino como resultado del tratamiento de las uvas.
5. Evaluación comparativa de los métodos de espectrometría y cromatografía de gases y líquidos para la determinación del azinfós-metilo y de su análogo oxigenado, con fines normativos.

Convenientes

1. Estudios sobre la inhibición de la colinesterasa del plasma y los eritrocitos en el hombre.
2. Estudios metabólicos en el hombre.
3. Identificación y toxicología de los metabolitos en la leche, especialmente de los que tienen la fracción de benzazimida.
4. Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.

BISULFURO DE CARBONO

Necesarios (para que puedan establecerse ingestiones diarias admisibles, límites de tolerancia o concentraciones insignificantes de residuos).

Datos sobre la concentración de residuos que puede persistir en forma no modificada después de la elaboración de artículos alimenticios tratados.

CARBARILO**Necesarios antes del 30 de junio de 1970**

1. Datos complementarios sobre concentraciones de residuos en la leche entera.
2. Datos sobre las tasas y frecuencias requeridas de aplicación, sobre los intervalos previos a la cosecha o periodos de abstinencia y sobre los

residuos que resultan en las condiciones existentes en Australia y en las condiciones reinantes en otros países.

3. Datos sobre la desaparición de residuos durante el almacenamiento y tratamiento de granos de cacao y productos derivados.

4. Datos sobre la desaparición de residuos durante el almacenamiento de los cereales y la transformación de éstos en productos farináceos.

CLOROBENCILATO

Necesarios antes del 30 de junio de 1972

1. Datos sobre la composición del producto técnico.

2. Datos sobre la naturaleza de los residuos terminales en las plantas, los animales y sus productos.

3. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América) sobre las tasas y frecuencias requeridas de aplicación, sobre los intervalos previos a la cosecha, y sobre los residuos resultantes.

4. Datos complementarios sobre la desaparición de residuos en el suelo, en las plantas y en los productos vegetales durante el almacenamiento y la elaboración.

5. Datos sobre la posible entrada de residuos en el vino como resultado del tratamiento de las uvas.

6. Datos complementarios sobre la aparición de residuos en la leche después de la alimentación de vacas lecheras con piensos que contenían concentraciones normales de residuos del compuesto.

7. Evaluación comparativa de los diferentes medios de detección utilizados en los métodos de cromatografía de gases y de los distintos métodos de extracción, con fines normativos.

Convenientes

1. Estudios en colaboración para establecer un método arbitral.

2. Estudios metabólicos en animales.

3. Estudio de los posibles efectos sobre los testículos y estudios de larga duración sobre la incidencia de neoplasmas en especies distintas de la rata.

CLOROPROPILATO

Necesarios antes del 30 de junio de 1972

1. Datos sobre la composición del producto técnico.

2. Datos sobre la naturaleza de los residuos terminales en las plantas, los animales y sus productos.

3. Datos sobre la amplitud de su empleo en diversos países.

4. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América y Suiza) sobre las tasas y frecuencias requeridas de aplicación, sobre los intervalos previos a la cosecha y sobre los residuos resultantes.

5. Datos sobre las concentraciones de residuos en los productos agrícolas crudos que circulan en el comercio.

6. Datos sobre la desaparición de residuos durante el almacenamiento y el tratamiento.

7. Datos sobre la posible entrada de residuos en el vino como resultado del tratamiento de las uvas.

8. Evaluación comparativa de los diferentes medios de detección utilizados en los métodos de cromatografía de gases y líquidos y de los distintos métodos de extracción, con fines normativos.

9. Identificación de metabolitos distintos del ácido diclorobencílico y estudio de la toxicología de los mismos.

10. Estudios adecuados de reproducción en la rata o en otras especies.

11. Nuevas investigaciones sobre la función renal y la excreción.

Convenientes

Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.

CRUFOMATE

Necesarios antes del 30 de junio de 1972

1. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América y del Reino Unido) sobre las pautas de utilización del producto y los residuos resultantes.

2. Datos complementarios sobre las pautas de utilización y los residuos resultantes en la leche de animales tratados, con empleo de métodos cromatográficos de gases y líquidos.

3. Datos sobre residuos en la porción no grasa de la carne y de los productos cárneos.

4. Evaluación comparativa de métodos cromatográficos de gases y líquidos, con fines normativos.

Convenientes

1. Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.

2. Estudios más extensos de los efectos que ejerce el tóxico sobre la colinesterasa en el hombre.

3. Estudios sobre el metabolismo en el hombre para demostrar que el 4-*tert*-butil-2-clorofenol es el principal metabolito en esa especie.

CUMAFOS**Necesarios antes del 30 de junio de 1972**

1. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América y del Canadá) sobre las tasas y frecuencias requeridas de aplicación, sobre los intervalos previos a la cosecha y sobre los residuos resultantes.
2. Estudios de corta duración de los metabolitos principales, en particular estudios histopatológicos.
3. Estudios bioquímicos, estudios sobre inhibición de la colinesterasa y estudios hematológicos, en particular de los efectos del tóxico sobre la coagulación en el hombre.

Convenientes

1. Estudios en colaboración sobre el método publicado de análisis para evaluar su idoneidad como método arbitral.
2. Estudios más extensos sobre el metabolito clorferrón.
3. Datos complementarios sobre la observación de opacidades del cristalino en las ratas.

DIBROMURO DE ETILENO

Necesarios (para que puedan establecerse ingestiones diarias admisibles, límites de tolerancia o concentraciones insignificantes de residuos).

Datos sobre la concentración de residuos que pueden persistir en forma no modificada después de la elaboración de los productos alimenticios tratados.

DICOFOL**Necesarios antes del 30 de junio de 1972**

1. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América) sobre las tasas y frecuencias requeridas de aplicación, sobre los intervalos previos a la cosecha y sobre los residuos resultantes.
2. Datos sobre la naturaleza de los residuos terminales en las plantas, en los animales y en sus productos.

Convenientes

1. Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.
2. Estudios comparativos sobre el metabolismo en los animales y en el hombre, en particular estudios sobre la función suprarrenal después de la administración por vía oral.

DIOXATION

Necesarios antes del 30 de junio de 1972

1. Determinación e identificación de impurezas.
2. Datos sobre la desaparición de los residuos durante el almacenamiento y la elaboración, especialmente sobre la desaparición de residuos de las impurezas presentes en el producto técnico.
3. Datos sobre la concentración de residuos en los productos agrícolas crudos que circulan en el comercio.
4. Acerca de la concentración de residuos, datos obtenidos en los estudios sobre alimentación total.

Convenientes

1. Estimación del efecto sobre la actividad de la aliesterasa en los perros.
2. Estudios de larga duración en ratas.

ENDOSULFAN

Necesarios antes del 30 de junio de 1971

1. Datos complementarios sobre las cantidades relativas de endosulfán A, endosulfán B y sulfato de endosulfán presentes en las frutas y hortalizas (particularmente en lechugas, apios y brásicas) a causa de la utilización de endosulfán técnico con arreglo a prácticas agrícolas correctas.
2. Datos sobre la desaparición de los residuos durante el almacenamiento y la elaboración.
3. Evaluación comparativa de sistemas analíticos de detección múltiple (incluso técnicas de extracción de muestras para productos agrícolas) con objeto de escoger un método que pueda tomarse en consideración como método arbitral para determinar por separado los residuos de endosulfán A, endosulfán B y sulfato de endosulfán.
4. Acerca de las concentraciones de residuos de endosulfán A, endosulfán B y sulfato de endosulfán, datos obtenidos en estudios sobre alimentación total.

Convenientes

1. Determinación, en su caso, de la medida en que se utiliza este compuesto en productos distintos de las frutas y hortalizas.
2. Estudios metabólicos en el hombre, con referencia particular al almacenamiento del compuesto original y los metabolitos.

ETION

Necesarios antes del 30 de junio de 1972

1. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América) sobre las tasas y frecuencias requeridas de aplicación, sobre los intervalos previos a la cosecha y sobre los residuos resultantes.
2. Datos sobre la concentración de residuos en los productos agrícolas crudos que circulan en el comercio.
3. Datos sobre la presencia de residuos en los alimentos elaborados, en particular la carne, los productos cárneos y el vino.

Convenientes

1. Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.
2. Observaciones adecuadas de los efectos en el hombre, en particular estudios sobre el destino metabólico.
3. Determinación del destino metabólico en los animales.
4. Estudios de larga duración en dos especies, por lo menos.
5. Estudios a intervalos más frecuentes en animales sobre depresión de la colinesterasa.

FENCLORFOS

Necesarios antes del 30 de junio de 1972

1. Si el empleo del compuesto ha de extenderse a las frutas y hortalizas, datos de varios países sobre las tasas y frecuencias requeridas de las aplicaciones, sobre los intervalos previos a la cosecha y sobre los residuos resultantes.
2. Datos de varios países (excepto de los Estados Unidos de América y del Reino Unido) sobre las pautas de utilización del compuesto en animales y sobre los residuos resultantes.
3. Datos sobre las concentraciones de residuos en los productos agrícolas crudos que circulan en el comercio.
4. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América) acerca de las concentraciones de residuos observadas en estudios sobre alimentación total.
5. Evaluación comparativa de los métodos de análisis con fines normativos.

Convenientes

1. Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.

pensado en la posibilidad de que en el curso de un trastorno mental se forme un agente psicodisléptico « natural », derivado quizá de una amina aromática, pero ello requeriría la existencia en el organismo de enzimas capaces de producir ese efecto. Hay autores que afirman que tales enzimas existen normalmente, pero que en los trastornos mentales falta otra enzima encargada de la conversión metabólica del psicodisléptico en un compuesto farmacológicamente inactivo. Cualquiera que sea el mecanismo propuesto, habrá que demostrar la presencia de sustancias dislépticas activas o de sus metabolitos en los líquidos orgánicos de enfermos mentales. Aunque de vez en cuando se aducen datos en apoyo de hipótesis de esa clase, todos ellos son muy limitados y han sido obtenidos en condiciones poco convincentes.

Los psicotomiméticos confusionales representan un tipo de fármacos relativamente bien caracterizados por sus efectos sobre el comportamiento y sobre los fenómenos bioeléctricos, así como por su acción antagonista de los efectos centrales de las sustancias colinérgicas. Su existencia muestra la importancia de las vías colinérgicas centrales en los procesos psíquicos. Aunque se sabe que algunas de esas sustancias reducen el contenido de acetilcolina del encéfalo, éstas y otras acciones bioquímicas han sido insuficientemente estudiadas hasta ahora.

11. RECOMENDACIONES

11.1 Importancia de la investigación fundamental

El progreso de la lucha contra las enfermedades mentales seguirá dependiendo de la adquisición de conocimientos fundamentales y de la aplicación de esos conocimientos a problemas clínicos concretos. La calidad de los servicios sanitarios, la posibilidad de efectuar investigaciones aplicadas y la formación de personal dependen mucho en todos los países de la amplitud y la calidad de la investigación fundamental propia y del estímulo intelectual que representan para la colectividad científica y médica. Por ese motivo, en todo programa nacional de salud mental organizado con sentido previsor se deben destinar créditos importantes a las investigaciones fundamentales sobre el cerebro.

11.2 Sectores prometedores de investigación

11.2.1 *Genética*

En la actualidad se dispone de pruebas bioquímicas para descubrir los sujetos heterocigotos respecto a anomalías hereditarias del metabolismo. Esas pruebas dan muchos más resultados « positivos » que las anteriores y hacen posible una intervención profiláctica más eficaz. Convendría investigar la posibilidad de organizar exámenes en masa de poblaciones para

descubrir heterocigotos para la fenilcetonuria y otros trastornos genéticos y buscar los métodos más adecuados para ello.

También convendría dar más importancia a la bioquímica en las investigaciones psiquiátricas sobre gemelos uniovulares y sobre poblaciones expuestas a un riesgo elevado de enfermedad mental.

Una de las mayores lagunas de la psiquiatría experimental es la escasez de «modelos» experimentales que puedan utilizarse para estudiar la correlación entre los fenómenos bioquímicos y los trastornos nerviosos y del comportamiento. Convendría pues fomentar las investigaciones genéticas con miras a descubrir razas de animales de laboratorio caracterizadas por diversas formas de anomalías del comportamiento.

11.2.2 *Nutrición*

Las graves repercusiones de la malnutrición y de la hipoalimentación sobre el desarrollo del cerebro obligan a organizar urgentemente programas alimentarios en muchas partes del mundo. También es necesario estudiar la reversibilidad de los efectos mentales de las diferentes formas de malnutrición a diferentes edades. Dentro de esa investigación convendría investigar los efectos de la nutrición materna en el desarrollo de la descendencia. Asimismo es importante evaluar la respuesta al mejoramiento de la dieta, especialmente desde el punto de vista de la capacidad de trabajo en el adulto y del estado psicológico y del rendimiento escolar en el niño. Otro tema de estudio aconsejable es el estado psicológico de los niños afectos fundamentalmente de hipoalimentación calórica o de malnutrición proteínica y su respuesta al mejoramiento de la dieta. Esos estudios debieran combinarse con la investigación en el animal de las manifestaciones electrofisiológicas, histológicas y bioquímicas de la malnutrición y de su repercusión en el comportamiento.

11.2.3 *Trastornos de la afectividad*

La investigación bioquímica de los trastornos de la afectividad se ha concentrado hasta ahora en el estudio de las aminas biógenas. Convendría pues fomentar la investigación en otros sectores, por ejemplo, el mecanismo de acción de las sales de litio y su empleo profiláctico. Como no es probable que la industria farmacéutica preste gran apoyo a esos estudios, se requerirá la ayuda y el estímulo de los organismos públicos tanto a nivel nacional como internacional.

11.2.4 *Psicosis periódicas*

Las psicosis periódicas presentan especial interés para el investigador por ofrecer singulares oportunidades de observar alternancias y de poner a prueba hipótesis sobre los mecanismos básicos de los trastornos psicóticos.

El estudio de pacientes con esas psicosis se facilitaría fomentando programas de investigación a largo plazo.

11.2.5 *Esquizofrenia*

El estado actual de los conocimientos sobre la esquizofrenia no permite indicar ningún sector de investigación que parezca más prometedor que otros. Convendría pues dar una base amplia a las investigaciones sobre la bioquímica de la esquizofrenia, incluyendo en ellas estudios neuroquímicos, neurofarmacológicos, genéticos, etc. Gran parte de los fondos asignados a los estudios sobre la esquizofrenia podrían utilizarse provechosamente en investigaciones fundamentales sobre el sistema nervioso y el comportamiento.

11.2.6 *Farmacodependencia y efectos psicológicos de los medicamentos*

Conviene emprender estudios comparativos sobre los mecanismos bioquímicos de los diversos tipos de farmacodependencia y prestar más atención a las investigaciones sobre los efectos psicológicos de los productos utilizados o en vías de utilizarse con fines médicos. Los problemas neuropsiquiátricos planteados por la contaminación industrial deben ser objeto de estudios en colaboración. Los estudios en el animal que exigen la administración repetida de agentes psicodislépticos podrían facilitar el conocimiento de los efectos que sobre ciertas poblaciones tiene el empleo regular de plantas u otros productos que contienen esos agentes.

11.2.7 *Interacciones psicosomáticas*

Convendría emprender estudios bioquímicos sobre muestras representativas de trastornos psicosomáticos, para lo cual lo mejor sería realizar en diferentes colectividades encuestas epidemiológicas y genéticas cuidadosamente preparadas. Una colectividad o sociedad en vías de sufrir una transformación relativamente rápida (urbanización por ejemplo), ofrece una excelente oportunidad para llevar a cabo estudios epidemiológicos y bioquímicos sobre trastornos psicosomáticos. Parece digno de atención el estudio bioquímico de las vías que intervienen en las secuencias psicosomáticas y los procesos neuroendocrinos, así como los estudios sobre los órganos efectores y sobre los mecanismos que intervienen en las interacciones entre diferentes factores etiológicos.

11.2.8 *Investigaciones neuroquímicas fundamentales*

Para determinar los procesos básicos que intervienen en el comportamiento normal y anormal importa conocer con detalle la composición y el metabolismo del cerebro, así como sus relaciones con la función integradora de este órgano. El empleo de fármacos psicodislépticos y de medicamentos

que engendran dependencia es un excelente medio para el estudio del comportamiento. Para aclarar el mecanismo de acción de esos fármacos habrá que emprender sin pérdida de tiempo estudios fundamentales sobre su farmacocinética, metabolismo y efectos bioquímicos.

11.2.9 *Consideraciones metodológicas*

Todas las investigaciones aquí recomendadas exigen un control riguroso y una normalización adecuada. Conviene pues alentar a los investigadores a que empleen la nomenclatura y los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados. Sin embargo, en las investigaciones de gran complejidad deberá dejarse abierta la posibilidad de un diagnóstico independiente.

Como muchos de los trabajos que se realicen en estos sectores estarán dedicados al principio a la mera observación bioquímica, sin hipótesis claramente formuladas, importa que cualquier hipótesis a que se llegue sea evaluada independientemente por el mismo laboratorio que la formula y ulteriormente por otros. Deberá prestarse atención a la elección de métodos estadísticos apropiados para el análisis de los estudios longitudinales.

11.2.10 *Organización de la investigación*

El estudio de las enfermedades mentales se facilitaría si en diferentes países se crearan más servicios de investigación clínica destinados a acoger pacientes seleccionados expresamente para ser objeto de investigaciones mediante técnicas bioquímicas especiales que no están al alcance de los hospitales psiquiátricos corrientes.

11.3 Intercambio de información

11.3.1 *Centros*

Convendría crear centros destinados a facilitar el intercambio de información en diferentes niveles. Tales centros podrían encargarse del intercambio de muestras de líquidos orgánicos y material necrópsico, así como de recoger y transmitir información sobre trastornos raros. También podrían organizar un sistema de colaboración internacional para el diagnóstico de los casos sometidos a amplios estudios metabólicos y encargarse de distribuir información clínica a las personas que se ocupan de niños normales o subnormales, de ayudar al personal interesado a reconocer los signos de algunas de las anomalías congénitas raras del metabolismo y de seleccionar casos para las investigaciones bioquímicas. Esos centros podrían estar asimismo preparados para facilitar servicios de consulta a investigadores necesitados de asesoramiento sobre la planificación de sus experiencias.

OXITIOQUINOX

Necesarios (para que puedan establecerse ingestiones diarias admisibles o límites de tolerancia).

1. Datos sobre la naturaleza de los residuos terminales en los productos vegetales y animales.
2. Datos de los países (excepto de los Estados Unidos de América) sobre las tasas y frecuencias requeridas de las aplicaciones, sobre los intervalos previos a la cosecha y sobre los residuos resultantes.
3. Datos complementarios sobre las concentraciones de residuos en los productos agrícolas crudos que circulan en el comercio.
4. Datos acerca de concentraciones de residuos observadas en estudios sobre alimentación total.
5. Evaluación comparativa de los métodos de análisis con fines normativos.
6. Estudios experimentales sobre el metabolismo causante de hiperplasia hepática en las ratas.
7. Estudios bioquímicos sobre excreción y metabolismo.
8. Estudios durante dos años en ratas, empleando dosis pequeñas.
9. Datos complementarios sobre los efectos antiespermatogénicos.

Convenientes

1. Estudios en colaboración para el establecimiento de un método arbitral.
2. Estudios del metabolismo en diversos animales y en el hombre.
3. Estudios complementarios sobre la toxicidad cutánea, en particular estudios relacionados con la fotosensibilización.

TETRACLORURO DE CARBONO

Necesarios (para que puedan establecerse ingestiones diarias admisibles, límites de tolerancia o concentraciones insignificantes de residuos).

1. Información sobre la concentración de residuos que puede persistir en forma no modificada después de la elaboración de productos alimenticios tratados.
2. Estudios de larga duración sobre alimentación que han de efectuarse en dos especies de mamíferos.

TOXAFENO

Necesarios (para que puedan establecerse límites de tolerancia o una ingestión diaria admisible)

1. Datos relativos a la uniformidad del producto técnico :
 - a) variabilidad de la actividad biológica (por ejemplo, variación de DL_{50} en mamíferos o en insectos) de un lote a otro
 - b) variabilidad de la composición química determinada por cromatografía de gases, cromatografía de capa fina u otros métodos analíticos
 - c) variabilidad en el producto de partida y en el producto final de diferentes orígenes
 - d) criterios para regular el grado de cloración.
2. Datos sobre la naturaleza química de los residuos terminales en las plantas, en los animales y en sus productos, determinados por métodos analíticos modernos, y sobre la posibilidad de formación de productos de foto-oxidación.
3. Información complementaria acerca de residuos basada en ensayos vigilados sobre diversos cultivos.
4. Datos sobre residuos en :
 - a) aves de corral, ganado vacuno, lanar y porcino
 - b) aceites vegetales sin elaborar y elaborados
 - c) cereales, después de su transformación en harina, pan, etc.
5. Establecimiento y evaluación comparativa de métodos de análisis con fines normativos.
6. Estudios toxicológicos completos basados en un producto técnico normalizado cuyos constituyentes hayan sido identificados.

TRICLOREILENO

Necesarios (para que puedan establecerse una ingestión diaria admisible, límites de tolerancia o concentraciones insignificantes de residuos).

Datos sobre la concentración de residuos que pueden persistir en forma no modificada después de la elaboración de los productos alimenticios tratados.