

*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**

**SERIE DE INFORMES TECNICOS**

**Nº 539**

**FAO: REUNIONES SOBRE NUTRICION**

**Nº 53**

**EVALUACION TOXICOLOGICA  
DE CIERTOS ADITIVOS ALIMENTARIOS  
CON UN EXAMEN DE LOS PRINCIPIOS GENERALES  
Y DE LAS NORMAS**

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

**Ginebra, 25 junio - 4 julio 1973**



Publicado por la FAO  
y la OMS



**ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
Ginebra, 1974**

Las monografías con resúmenes de los datos biológicos y las evaluaciones toxicológicas se publicarán por separado por la FAO y la OMS bajo el título:

*Evaluación toxicológica de algunos aditivos alimentarios incluidos antiaglutinantes, sustancias antimicrobianas, antioxidantes, emulsionantes y espesantes*

FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 53A

WHO: Food Additives Series, N° 5

© FAO y OMS 1974

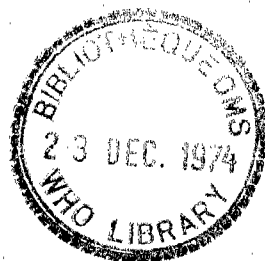
*Impreso en Italia*

EVALUACION TOXICOLOGICA  
DE CIERTOS ADITIVOS ALIMENTARIOS  
CON UN EXAMEN DE LOS PRINCIPIOS GENERALES  
Y DE LAS NORMAS

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

CORRIGENDA

- Página 25, párrafo 5.5.2, línea 4  
*la frase que dice* La anterior IDA condicional ... de peso corporal.  
*debe decir* Se retuvo la anterior IDA incondicional (0-50 mg/kg de peso corporal).
- Página 46, *bajo* Emulsionantes, líneas 6, 8 y 12  
*suprimir* la nota de referencia
- Página 48, Sección D  
*a la derecha de* ácido algínico y sus sales de amonio, de calcio, de potasio y de sodio<sup>24</sup>  
*donde dice* 0-25  
*debe decir* 0-50
- Página 49, *bajo* Aditivos alimentarios diversos, línea 2  
*donde dice* acetato, cloruro y sulfato de calcio Sin limitar  
*debe decir* acetato, cloruro, gluconato y sulfato de calcio Sin limitar<sup>35</sup>
- Página 49, *bajo* Aditivos alimentarios diversos, línea 14  
*a la derecha de* propileno-1,2-glicol  
*donde dice* 0-125  
*debe decir* 0-25
- Página 50, nota 23  
*suprímase* Como suma de todos ... y tartárico,
- Página 50, *después* de la nota 34  
*añádase* <sup>35</sup>La ingestión de gluconato de calcio deberá ajustarse a la IDA correspondiente al ácido glucónico.



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

Ginebra, 25 junio - 4 julio 1973

### Miembros:

- Profesor F. Berglund, Jefe del Departamento de Investigación de Alimentos, Administración Nacional de Alimentos, Estocolmo, Suecia (*Relator*)
- Sr. D.F. Dodgen, Director, Food Chemicals Codex, National Academy of Sciences, Washington, D.C., EE.UU.
- Dr. L. Goldberg, Scientific Director, Institute of Experimental Pathology and Toxicology, Albany Medical College of Union University, Albany, N.Y., EE.UU.
- Dr. A.P. de Groot, Head, Department of Biology and Toxicology, Central Institute for Nutrition and Food Research, TNO, Zeist, Países Bajos
- Dr. K. Kojima, Jefe, División de Química de los Alimentos, Ministerio de Sanidad y Bienestar, Tokio, Japón (*Vicepresidente*)
- Dr. W.A. Mannell, Chief, Division of Toxicology, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canadá
- Profesor M.J. Rand, Department of Pharmacology, University of Melbourne, Melbourne, Australia (*Presidente*)
- Profesor R. Truhaut, Directeur du Centre de recherches toxicologiques, Faculté de Pharmacie, Université de Paris, Francia
- Dr. A.N. Zajcev, Jefe del Laboratorio de Examen Higiénico de Aditivos Alimentarios, Instituto de Nutrición de la Academia de Ciencias Médicas de la U.R.S.S., Moscú, U.R.S.S.

### Observador (invitado por la FAO):

- Dr. G.F. Wilmink, Presidente del Comité del Codex sobre Aditivos Alimentarios, La Haya, Países Bajos

### Secretaría:

- Dr. H. Blumenthal, Deputy Director, Division of Toxicology, Bureau of Foods, Food and Drug Administration, Washington, D.C., EE.UU. (*Asesor temporal*)
- Sra. B.M. Dix, Experto asociado, Dirección de Política Alimentaria y Nutrición, FAO, Roma, Italia
- Dr. P.S. Elias, Principal Medical Officer, Department of Health and Social Security, Londres, Reino Unido (*Asesor temporal*)
- Dr. L.G. Lodomery, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, Dirección de Política Alimentaria y Nutrición, FAO, Roma, Italia

Dr. F.C. Lu, Jefe del Servicio de Aditivos Alimentarios, OMS, Ginebra, Suiza (*Cosecretario*)  
Sr. R.K. Malik, Servicio de Normas Alimentarias y Control de los Alimentos, Dirección de Política Alimentaria y Nutrición, FAO, Roma, Italia (*Cosecretario*)  
Dr. G. Vettorazzi, Técnico del Servicio de Aditivos Alimentarios, OMS, Ginebra, Suiza  
Dr. A. Wolf, Jefe del Departamento de Higiene de los Alimentos y Nutrición Humana, Instituto de Higiene, Ministerio de Sanidad, Praga, Checoslovaquia (*Asesor temporal*)

## INDICE

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. Consideraciones generales</b> .....	2
2.1 Observaciones sobre el programa .....	2
2.1.1 Sustanciasañadidas alas que figuraban en el programa	2
2.1.2 Sustancias suprimidas entre las que figuraban en el programa .....	2
2.2 Principios que regulan el empleo de aditivos alimentarios .	2
2.3 Principios que regulan la formulación de normas.....	4
2.4 Principios que regulan la evaluación toxicológica .....	5
2.4.1 Procedimientos de ensayo .....	6
2.4.2 Interpretación de los resultados .....	6
2.4.3 Dosis carente de efecto .....	6
2.4.4 Extrapolación de los datos al hombre .....	7
2.4.5 Ingestión diaria admisible para el hombre .....	8
2.4.6 Asignación de las IDA a aditivos química o toxicológicamente afines .....	9
2.4.7 Exclusión en la IDA de las cantidades existentes natu- ralmente en los alimentos .....	9
2.4.8 Otras conclusiones .....	10
2.5 Absorción y almacenamiento de aditivos alimentarios ma- cromoleculares en los tejidos .....	10
2.6 Alergenicidad de los aditivos alimentarios .....	11
<b>3. Principios que regulan la evaluación de las sustancias aromatizan- tes</b> .....	12
3.1 Evaluación toxicológica .....	12

3.2	Normas .....	13
3.2.1	Métodos de análisis de los aromatizantes empleados en los alimentos .....	14
4.	Examen de las normas .....	15
5.	Observaciones sobre los aditivos alimentarios que figuran en el programa .....	17
5.1	Antiaglutinantes .....	17
5.2	Sustancias antimicrobianas .....	18
5.3	Antioxidantes y sinérgicos .....	20
5.4	Emulsionantes y estabilizadores .....	22
5.5	Espesantes .....	25
5.5.1	Celulosas .....	25
5.5.2	Otros espesantes .....	25
5.5.3	Almidones modificados .....	27
5.6	Aditivos alimentarios diversos .....	27
6.	Actividades futuras .....	30
7.	Recomendaciones .....	32
Anexo 1.	Informes y otros documentos resultantes de reuniones anteriores del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios .....	33
Anexo 2.	Lista de sustancias que figuran en el programa .....	36
Anexo 3.	Procedimientos para el ensayo de aditivos alimentarios .....	37
Anexo 4.	Ingestiones diarias admisibles .....	44
Anexo 5.	Nuevos estudios toxicológicos y datos necesarios o convenientes .....	51

## 1. INTRODUCCION

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios se reunió en Ginebra del 25 de junio al 4 de julio de 1973. Abrió la reunión el Dr. B. Dieterich, Director de la División de Higiene del Medio de la OMS, en nombre de los Directores Generales de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y de la Organización Mundial de la Salud. El Dr. Dieterich, en su discurso de apertura, examinó brevemente los orígenes y la labor del Comité, así como los programas de la OMS en sectores afines, particularmente en los de vigilancia de la salubridad ambiental y criterios sobre la misma.

Como consecuencia de las recomendaciones de la Conferencia Mixta FAO/OMS sobre Aditivos Alimentarios, celebrada en septiembre de 1955,<sup>1</sup> se han celebrado 16 reuniones del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (véase Anexo 1). La presente reunión se convocó obedeciendo a las recomendaciones hechas en el decimosexto informe del Comité.

Su mandato era: (1) examinar los principios de la evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios; (2) hacer una reevaluación toxicológica de los aditivos alimentarios que figuran en el Anexo 2; (3) examinar las normas relativas a las sustancias enumeradas en el Anexo 2; (4) estudiar el modo de evaluar las sustancias aromatizantes.

---

<sup>1</sup> FAO: Reuniones sobre Nutrición, 1956, N° 11; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1956, N° 107.

## **2. CONSIDERACIONES GENERALES**

### **2.1 Observaciones sobre el programa**

#### **2.1.1 SUSTANCIAS AÑADIDAS A LAS QUE FIGURABAN EN EL PROGRAMA**

El programa se redactó en un principio, en parte, en función de grupos de compuestos con funciones tecnológicas análogas. Al considerar cada una de las sustancias de los diferentes grupos, el Comité decidió examinar la evaluación toxicológica de varias sustancias afines que no estaban comprendidas dentro de clasificaciones funcionales específicas, por ejemplo, ciertos fosfatos, cloruro de calcio, oxiestearina, polivinil-pirrolidona, propilenglicol y sorbitol. Las monografías relativas a la reevaluación toxicológica de los ácidos láctico, cítrico, glutámico y tartárico incluyen también la reevaluación de algunas de sus sales respectivas aceptadas para uso alimentario. Un futuro Comité examinará las normas de las sustancias arriba indicadas.

#### **2.1.2 SUSTANCIAS SUPRIMIDAS ENTRE LAS QUE FIGURABAN EN EL PROGRAMA**

Como actualmente se efectúan importantes estudios sobre la sacarina, el Comité decidió no tratar de esta sustancia por el momento.

### **2.2 Principios que regulan el empleo de aditivos alimentarios**

La primera reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios tuvo lugar en Roma en diciembre de 1956 y se ocupó de los principios generales que regulan el empleo de aditivos alimentarios. Se recomendó que los aditivos alimentarios se usen únicamente previa autorización de las autoridades pertinentes y que la fiscalización legal de los

aditivos se base en el sistema de listas permitidas o positivas. En la evaluación de una sustancia propuesta para su uso como aditivo alimentario hay que tener en cuenta dos factores, a saber: la eficacia tecnológica y la inocuidad en el empleo. Para que una sustancia pueda aceptarse formalmente como aditivo alimentario deberán satisfacerse las exigencias de los criterios relativos a esos dos aspectos.

El empleo de un aditivo alimentario debe justificarse tecnológicamente sobre la base de las ventajas que de dicho empleo se deriven para la comunidad y el consumidor y, como se dice en el sexto informe del Comité,<sup>1</sup> la dosis de empleo no deberá exceder la dosis mínima eficaz en la buena práctica de fabricación.

El factor más importante para la aceptación de una sustancia como aditivo alimentario es el establecimiento de su inocuidad en el empleo. Este principio quedó claramente subrayado en el primer informe del Comité.<sup>2</sup> Ello implica que debe efectuarse una evaluación toxicológica adecuada (véase sección 2.4).

Las normas para los aditivos alimentarios son necesarias como salvaguardia contra la presencia de contaminantes nocivos y también para asegurarse de que los aditivos alimentarios se definen debidamente (véase sección 2.3), pues, de lo contrario, su utilidad tecnológica y sus propiedades toxicológicas no podrían valorarse en modo pertinente.

En vista de la preocupación pública acerca del empleo de aditivos alimentarios y, en particular, del número de aditivos cuyo uso puede permitirse en cualquier alimento, el Comité destacó las muchas salvaguardias que existen a este respecto. La legislación las proporciona contra la adulteración y la aminoración de la calidad o el valor nutritivo de los alimentos. Más específicamente existen salvaguardias concernientes a la aceptabilidad de cada aditivo alimentario y de mezclas de estos aditivos.

El Comité ha reiterado frecuentemente los principios generales establecidos en su primer informe acerca del uso seguro de los aditivos alimentarios. Sin embargo, debe señalarse que la inocuidad absoluta de los propios alimentos no puede garantizarse, dado que los componentes naturales de los alimentos normales pueden presentar propiedades tóxicas. Por el contrario, la fiscalización a que se someten los aditivos alimentarios al ser objeto de una evaluación toxicológica establece prácticamente su inocuidad. Los posibles peligros que el empleo de un aditivo alimentario pueda

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 6

<sup>2</sup> Véase Anexo 1, ref. 1

presentar para el consumidor deberán compararse con los beneficios que aquél proporcione; por ejemplo, un aditivo alimentario puede proteger contra la formación de toxinas microbianas o micotoxinas en los alimentos.

Cuando en un alimento se utilizan varios aditivos, el factor primordial que debe considerarse es la magnitud de la exposición del consumidor a cada uno de los aditivos y no el número total de los utilizados. De hecho, el uso de varios aditivos alimentarios para lograr un efecto tecnológico, cada uno de los mismos en dosis menor que la que se necesitaría si se usase solo, puede constituir una medida más de seguridad, siempre que no haya acciones mutuas indeseables entre ellos. Estas interacciones pueden ser de índole química o biológica. El Comité consideró la posibilidad de interacciones químicas entre aditivos alimentarios que pudieran originar sustancias tóxicas, lo que excluiría el uso simultáneo de los aditivos en el mismo alimento. Por lo que se refiere a las interacciones biológicas, el Comité admitió la posibilidad teórica de una cierta sutil potenciación de la toxicidad, pero en la práctica este efecto raramente se ha encontrado. Los compuestos que son muy afines en estructura o función químicas pueden presentar efectos biológicos aditivos y, más raramente, sinérgicos. En diversos casos, el Comité ha asignado ingestiones diarias admisibles (IDA) a grupos de tales compuestos, con lo que se facilita una salvaguardia en la eventualidad de que usen varios de esos aditivos alimentarios en un solo alimento.

En los años transcurridos desde la publicación de su primer informe, el Comité ha insistido repetidamente en la importancia de los principios relativos al uso seguro de los aditivos alimentarios. El Comité subrayó una vez más que, siempre que se observen esos principios, el objetivo de la inocuidad en el empleo de los aditivos alimentarios puede alcanzarse en la práctica.

### **2.3 Principios que regulan la formulación de normas**

Los principios generales que regulan el establecimiento de normas se resumieron en el décimo informe,<sup>1</sup> en el cual el Comité recomendaba también el estudio de las normas a la vista de la información más reciente relativa a la producción, empleo, composición y pureza de los aditivos alimentarios y los métodos de análisis. La labor del Comité, sin embargo, se ha

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 13

ampliado continuamente para abarcar no sólo sustancias químicas sencillas, sino también sustancias complejas, tales como preparaciones enzimáticas y aromatizantes naturales. Con respecto a determinados aditivos alimentarios de origen vegetal o animal, es necesario establecer criterios microbiológicos. Este es el caso, por ejemplo, de algunos colores alimentarios naturales, gomas vegetales, gelatina, carragaén, pectina, almidones modificados y enzimas. El Comité estimó también que es necesario examinar los principios generales con respecto a su aplicabilidad a estas sustancias y considerar la necesidad de formular nuevos criterios.

#### 2.4 Principios que regulan la evaluación toxicológica

Los principios de evaluación y los procedimientos de ensayo toxicológico de los aditivos alimentarios se estudiaron en los informes segundo,<sup>1</sup> quinto,<sup>2</sup> sexto<sup>3</sup> y décimo<sup>4</sup> del Comité. Un Grupo Científico de la OMS sobre Investigación de los Aditivos Alimentarios y de los Contaminantes de los Alimentos<sup>5</sup> examinó los progresos realizados en las diversas disciplinas pertinentes e hizo recomendaciones sobre los principios de evaluación toxicológica.

Con el pasar de los años, el Comité ha ampliado su esfera de acción para incluir la evaluación no sólo de aditivos alimentarios, sino también de ciertos antibióticos, oligoelementos, contaminantes, y auxiliares de la elaboración. Por consiguiente, ha habido ciertos cambios poco importantes en su enfoque del problema de la evaluación toxicológica, especialmente en lo que se refiere a la fijación de ingestiones « admisibles ».

En la evaluación toxicológica de una sustancia propuesta para uso como aditivo alimentario hay dos fases. La primera es la recopilación de la información pertinente, que generalmente procede de ensayos experimentales con animales de laboratorio y, cuando ello es posible, de observaciones en seres humanos. La segunda es la interpretación y valoración de la información para poder llegar a una decisión acerca de la aceptabilidad o no aceptabilidad de la sustancia como aditivo alimentario.

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 2.

<sup>2</sup> Véase Anexo 1, ref. 5.

<sup>3</sup> Véase Anexo 1, ref. 6.

<sup>4</sup> Véase Anexo 1, ref. 13.

<sup>5</sup> Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1967, N° 348.

#### 2.4.1 PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO

Los procedimientos de ensayo de aditivos alimentarios se resumen en el Anexo 3, basándose en informes anteriores del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos. Este resumen se presenta aquí ahora sólo porque no se dispone ya de algunos informes primitivos, y no se ha intentado examinar críticamente los procedimientos. Debe subrayarse que el resumen no tiene otra finalidad que la de exponer orientaciones generales. Los procedimientos deberán modificarse cuando sea necesario, de acuerdo con la naturaleza de la sustancia que se ensaye, y deberán sacar partido de las últimas novedades en el campo de las técnicas toxicológicas.

#### 2.4.2 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El objetivo en la evaluación de los datos toxicológicos relativos a los aditivos alimentarios es tener la seguridad de su inocuidad para el consumidor sobre la base de todas las pruebas disponibles para el Comité en esa ocasión. Los resultados que puedan obtenerse en lo futuro con los métodos actuales, o con técnicas que se ideen más adelante, requerirán nuevas valoraciones que pudieran originar cambios en las decisiones anteriores.

El procedimiento general adoptado consiste en establecer una ingestión diaria admisible (IDA) para el hombre para cada aditivo alimentario, o para grupos de aditivos. Cuando los datos toxicológicos proceden de experimentos con animales, su extrapolación al hombre entraña la aplicación de un factor de seguridad a la « dosis carente de efecto » máxima obtenida en los estudios con animales.

#### 2.4.3 DOSIS CARENTE DE EFECTO

Referida a los datos obtenidos en experimentos con animales, la expresión « dosis carente de efecto » significa la dosis de una sustancia que puede incluirse en la ración alimenticia de un grupo de animales sin ocasionar en ellos efectos tóxicos. En el caso de ciertas sustancias, la dosis máxima que se puede incorporar en una ración alimenticia no llega a producir efecto tóxico alguno. Sin embargo, ciertos aditivos alimentarios sí ejercen efectos tóxicos cuando se administran a concentraciones elevadas y en su

caso se utiliza la dosis carente de efecto máxima. La dosis carente de efecto máxima debe determinarse en las especies animales más idóneas y basarse en los criterios de toxicidad más pertinentes.

En sus reuniones, el Comité ha considerado diversos efectos que, en el estado actual de nuestros conocimientos, se cree no tienen significación toxicológica, siempre que sean totalmente imputables a reajustes fisiológicos normales y sean reversibles. Entre ellos figuran, por ejemplo, los cambios en la flora intestinal, los efectos laxantes debidos al volumen o la carga osmótica, la dilatación del ciego y la disminución del índice de crecimiento ocasionado por altas dosis de sustancias no digeribles, y la hipertrofia del hígado y la inducción de enzimas microsómicas atribuibles a una gran sobrecarga en el caso de ciertas sustancias metabolizables.

#### 2.4.4 EXTRAPOLACIÓN DE LOS DATOS AL HOMBRE

En la extrapolación de los datos animales al hombre se requiere la aplicación de un factor de seguridad por las razones siguientes: para tener en cuenta todas las diferencias de sensibilidad entre las especies animales y la especie humana; para tener en cuenta las amplias variaciones de sensibilidad entre la población humana; para tener en cuenta el hecho de que el número de animales ensayados es pequeño en comparación con la magnitud de la población humana que pueda quedar expuesta.

El Comité reconoció que la expresión de la IDA en función del peso corporal (PC) no refleja la exposición relativa de animales de diferente tamaño tan exactamente como lo haría la masa metabólica, que es igual a  $P_b^{0,75}$ . Sin embargo, en la práctica el método de expresión de la dosis en mg/kg de peso corporal ha resultado ser satisfactorio.

Un factor de seguridad de 100, cifra recomendada por el Comité en su segundo informe,<sup>1</sup> ha sido ampliamente aceptado. Pero no sería razonable aplicar esta cifra con demasiada rigidez, por ejemplo en el caso de sustancias que son constituyentes normales de la ración alimentaria del hombre o que son metabolitos intermedios normales. Cuando se dispone de datos adecuados que revelan que en el organismo humano una sustancia se transforma por digestión o metabolismo en un constituyente normal de la ración alimenticia, o que una sustancia no es absorbida por el tracto gastrointestinal, estos datos se usan en la evaluación. Cuando se dispone

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 2

de datos toxicológicos derivados de experimentos efectuados con seres humanos, tales datos se pueden emplear para obtener un factor de seguridad más bajo, ya que evitan la necesidad de la extrapolación entre especies.

Por el contrario, puede haber razones para aumentar el factor de seguridad, por ejemplo: cuando la cantidad y/o la calidad de la información toxicológica son limitadas. Además, la naturaleza del efecto tóxico producido por un aditivo a concentraciones muy altas pudiera exigir un incremento del factor con vistas a asegurar la seguridad en el empleo.

#### 2.4.5 INGESTIÓN DIARIA ADMISIBLE PARA EL HOMBRE

La ingestión diaria admisible (IDA) para el hombre, expresada con relación al peso corporal, es la cantidad de un aditivo alimentario que puede ingerirse diariamente con la ración alimenticia, incluso a lo largo de toda la vida, sin riesgo alguno.

Se asigna una IDA únicamente a aquellas sustancias respecto de las cuales los datos de que se dispone incluyen, bien los resultados de investigaciones toxicológicas de corta y larga duración, o bien información satisfactoria acerca de la bioquímica y el destino metabólico del compuesto, o ambas cosas.

Puede asignarse temporalmente una IDA en tanto se obtienen nuevos datos dentro de un determinado período de tiempo. Esta medida supone que los datos toxicológicos son adecuados para asegurar la inocuidad en el empleo del aditivo durante el tiempo en que se aplica la IDA temporal. Si los nuevos datos que se requieren no se obtienen dentro del período de tiempo fijado, la IDA temporal puede ser anulada en una futura reunión del Comité.

Una IDA sin indicación explícita del límite superior de ingestión (« sin limitar ») puede asignarse a sustancias de toxicidad muy baja, especialmente a aquellas que son constituyentes de los alimentos o que pueden considerarse alimentos o metabolitos normales en el hombre. Un aditivo que tenga una IDA « sin limitar » debe satisfacer los criterios de buena práctica de fabricación, por ejemplo, debe haber probado la eficacia tecnológica y usarse a la dosis mínima de eficacia, no debe ocultar ni una calidad alimentaria inferior ni una adulteración, y no debe ocasionar desequilibrios nutricionales.

Puede haber circunstancias en las cuales no sea aplicable la IDA. Así, por ejemplo, la IDA puede sobrepasarse con fines alimentarios especiales, por ejemplo en el caso de las celulosas modificadas, para reducir el contenido energético de la ración alimenticia. Por el contrario, la IDA para el

ácido glutámico y los glutamatos no debe extenderse a los alimentos para niños de menos de tres meses.

En informes anteriores se asignó una IDA condicional a varias sustancias, frecuentemente además de una IDA incondicional. Las variaciones en las normas de aplicación de las IDA condicionales han sido causa de una cierta confusión. Por ello, el Comité considera que debe abandonarse la asignación de estas ingestiones. Las IDA no tienen otro objeto más que servir de orientación y pueden sobrepasarse, previa consulta con expertos, en circunstancias en las cuales puedan derivarse importantes ventajas de proceder así. En opinión del Comité, una IDA proporciona un margen de seguridad suficientemente amplio para asegurar que no debe haber preocupación alguna en la eventualidad de que, ocasionalmente, pueda sobrepasarse aquélla, siempre que la ingestión media en largos períodos de tiempo no la sobrepase.

#### 2.4.6 ASIGNACIÓN DE LAS IDA A ADITIVOS QUÍMICA O TOXICOLÓGICAMENTE AFINES

Como varios aditivos alimentarios están íntimamente relacionados química y toxicológicamente, el Comité adoptó en su séptimo informe y en informes posteriores un sistema de agrupación de los aditivos con fines de evaluación, por ejemplo: antioxidantes fenólicos, emulsionantes de la serie de los ésteres de poligliceroles, ésteres de polioxietileno sorbitán, celulosas modificadas y derivados del propilenglicol. En tales casos se espera que la dosis de la IDA abarque todos los miembros específicos del grupo que puedan incluirse en la ración alimenticia. Un determinado aditivo alimentario puede relacionarse con dos grupos, en cuyo caso la dosis del mismo en la ración alimenticia no debe sobrepasar la dosis máxima aceptable para cualquiera de los grupos. El problema no es tan complicado como puede parecer a primera vista, ya que muchas de las sustancias de un grupo de aditivos tienen funciones tecnológicamente afines y, por ello, puede ocurrir que se utilicen unas en sustitución de otras.

#### 2.4.7 EXCLUSIÓN EN LA IDA DE LAS CANTIDADES EXISTENTES NATURALMENTE EN LOS ALIMENTOS

La IDA incluye únicamente las cantidades de la sustancia empleada como aditivo, con exclusión de «las presentes por naturaleza en el alimento».

Hay una única excepción, a saber: la de la IDA para los fosfatos, en la cual se incluyen todos los fosfatos, cualquiera que sea su procedencia.

#### 2.4.8 OTRAS CONCLUSIONES

Las demás conclusiones acerca de los aditivos alimentarios pueden resumirse en los términos siguientes:

- a) « Decisión aplazada » (en espera de aclaración de las cuestiones relativas al empleo tecnológico);
- b) « No se ha asignado una IDA » (por falta de información suficiente para establecer la inocuidad, o de normas adecuadas);
- c) « No se debe usar » (cuando se dispone de información suficiente en que basar esta decisión).

#### 2.5 Absorción y almacenamiento de aditivos alimentarios macromoleculares en los tejidos

Frecuentemente falta información sobre el almacenamiento de sustancias macromoleculares en los tejidos. En el caso del alginato de propilenglicol marcado con  $^{14}\text{C}$ , o en el de la mitad alginato o la mitad propilenglicol, la autorradiografía de cuerpo entero de ratones tratados sirvió para establecer la inabsorción del alginato.<sup>1</sup> A diferencia de las sustancias liposolubles, cuyo almacenamiento en el organismo no es específico, algunas sustancias macromoleculares se localizan dentro de lisosomas de células del sistema reticuloendotelial. El carragaén degradado se comporta de este modo y es retenido en los lugares de almacenamiento, por ejemplo en las células de Kupffer de los monos rhesus, durante seis meses o más después de interrumpida la administración.<sup>2</sup> Las consecuencias de la absorción y el almacenamiento de sustancias macromoleculares en las células reticuloendoteliales no se conocen bien, pero hay algunos indicios de que pueden ocurrir alteraciones de la función fagocítica.

En vista de la existencia de diversas técnicas (analítica, histoquímica,

<sup>1</sup> Sharratt, M. y Dearn, P. (1971). Informe inédito presentado por BIBRA.

<sup>2</sup> Abraham, R., Goldberg, L. y Coulston, F. (1972). *Exp. Mol. Pathol.*, 17, 77; Warren, S. y Somers, S.C. (1954). *J. Amer. Med. Ass.*, 154, 189.

ultraestructural y autorradiográfica) para completar las observaciones microscópicas normales, debieran emprenderse nuevos estudios para obtener información acerca del almacenamiento de aditivos alimentarios macromoleculares en los tejidos.

## **2.6 Alergenicidad de los aditivos alimentarios**

Se sabe que varios aditivos alimentarios causan manifestaciones alérgicas en individuos sensibles. A veces estas manifestaciones se deben a exposición profesional y, aunque este aspecto queda fuera del campo de acción del Comité, las pruebas obtenidas en tales casos sirven para evaluar la alergenidad. No debiera aprobarse el uso como aditivo alimentario de ninguna sustancia que cause reacciones graves o extensas de hipersensibilidad. En el caso de los aditivos alimentarios con potencial alérgico, la inclusión en las etiquetas de los alimentos de listas de los diferentes aditivos empleados se ha propuesto como medio de permitir que los individuos sensibles y los médicos que los atiendan identifiquen las causas posibles de las reacciones alérgicas. La factibilidad y eficacia de tal medida no son ciertas y la cuestión requiere un estudio más profundo.

### 3. PRINCIPIOS QUE REGULAN LA EVALUACION DE LAS SUSTANCIAS AROMATIZANTES

En su undécimo informe,<sup>1</sup> el Comité evaluó diversas sustancias aromatizantes y propuso los criterios que deben emplearse para determinar a qué grupos debe darse prioridad en la prosecución de estudios. El presente Comité ha vuelto a considerar la cuestión de la inocuidad de las sustancias aromatizantes a la vista del procedimiento adoptado por el Consejo de Europa.<sup>2</sup> También quedó enterado de las diversas actividades encaminadas a establecer las dosis medias y máximas de ingestión y uso de aromatizantes en algunos países.

#### 3.1 Evaluación toxicológica

En general, el Comité estimó que los procedimientos adoptados por el Consejo de Europa son útiles y prácticos; el problema de la evaluación de las sustancias aromatizantes es tal que no puede resolverse simplemente adoptando los procedimientos empleados tradicionalmente por el Comité para evaluar otros tipos de aditivos alimentarios. No obstante, aunque está conforme con las ideas expuestas por el Consejo de Europa, el Comité desea destacar lo siguiente:

- a) Al enumerar las sustancias aromatizantes es difícil tener en cuenta los muchos productos indígenas, particularmente hierbas, peculiares de determinadas regiones. Las listas del Consejo de Europa no son completas y no es probable que incluyan todos los aromatizantes que se usan actualmente.

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 14.

<sup>2</sup> Consejo de Europa, *Natural and artificial flavouring substances* (Aromatizantes naturales y artificiales) (documentos inéditos).

- b)* En opinión del Comité, las normas para el ensayo y la evaluación toxicológica de las sustancias aromatizantes establecidas por el Consejo de Europa van mucho más allá de la simple enunciación de principios y entran en detalles que no sólo son innecesarios, sino que tienden a crear un conjunto rígido de requisitos para el ensayo. El Comité no insistirá nunca bastante en la necesidad de que se mantenga siempre una cierta flexibilidad en el enfoque del ensayo de la toxicidad, dado que cada compuesto presenta un problema propio y característico.

### 3.2 Normas

Para la preparación de normas químicas, los productos aromatizantes se pueden dividir en categorías como sigue:

- a)* Extractos (preparados) de sustancias vegetales o animales.
- b)* Aceites esenciales de origen vegetal.
- c)* Compuestos químicos obtenidos de fuentes naturales o producidos sintéticamente.

De acuerdo con los principios generales para la aceptación de productos químicos para uso alimentario, es necesario identificar y definir en cada caso lo que se entiende por sustancia pura. Para las categorías arriba enumeradas, sin embargo, tienen importancia las consideraciones siguientes:

- a)* Los preparados obtenidos por extracción, destilación con vapor, maceración o procedimientos análogos son mezclas complejas. Para uso en alimentos, estas mezclas deberán obtenerse por procedimientos seguros e irreprochables en los cuales se recurre al empleo de disolventes de extracción o de disolventes inertes de calidad alimentaria. Se han formulado ya normas comerciales para los primeros (producto comercial) y no tardando mucho se formularán normas adecuadas para los segundos (uso en alimentos). La exigencia de que estos preparados se obtengan mediante el empleo de disolventes de calidad alimentaria, o por destilación con vapor, o mediante cualquier otra operación inocua, se considera adecuada. Deberán especificarse la fuente de las materias primas y los límites de posibles contaminantes.

- b) Los procedimientos utilizados en la obtención de aceites esenciales pueden ser análogos a los descritos anteriormente, pero los aceites esenciales contienen casi siempre un constituyente principal que puede identificarse y definirse química o físicamente. Existen normas comerciales para tales productos y debe ser posible examinarlas y formular otras adecuadas para su uso en los alimentos. Quizá sea necesario fijar límites a los constituyentes de posible significación toxicológica.
- c) En el caso de determinadas sustancias químicas, tanto naturales como sintéticas, deberá ser posible formular normas pertinentes en la forma usual. Los principios establecidos en el undécimo informe<sup>1</sup> se aplicarían en tales casos.

### 3.2.1 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LOS AROMATIZANTES EMPLEADOS EN LOS ALIMENTOS

El Comité se hizo cargo de los problemas que entraña la formulación de procedimientos analíticos adecuados, sobre todo para las sustancias aromatizantes presentes en el producto final listo para el consumo. Los métodos ideados hasta ahora no logran establecer diferencia entre las sustancias aromatizantes existentes naturalmente en los alimentos y esas mismas sustancias añadidas en la elaboración.

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 14.

#### 4. EXAMEN DE LAS NORMAS

El Comité examinó las normas preparadas en reuniones anteriores en cuanto a sustancias antimicrobianas, antioxidantes, antiaglutinantes, emulsionantes, gomas, almidones modificados y otros determinados aditivos alimentarios.

Se hicieron algunas recomendaciones específicas y observaciones generales. En ciertos casos, se requiere revisar la nomenclatura y describir más exactamente la composición química de muchas sustancias.

Como muchas de las normas se han preparado en reuniones diferentes, hay algunas discrepancias en las definiciones o descripciones de las sustancias. Por ello deben revisarse las normas para que concuerden en lo que se refiere a términos técnicos y forma general de presentación. Además, algunas de las normas hay que ponerlas al día de acuerdo con los actuales conocimientos químicos, tecnológicos y toxicológicos.

Existen discrepancias en el modo en que se han aplicado a aditivos muy afines los límites de metales pesados contaminantes de arsénico y de flúor. Aunque es posible que a veces procedimientos particulares de fabricación exijan la aplicación de límites diferentes, es necesario concordar la mayoría de las normas de acuerdo con los principios formulados en el décimo informe.<sup>1</sup> En ciertos casos debiera ser posible reducir el límite de impurezas y estimular las buenas prácticas de fabricación.

También se llamó la atención acerca de la posible contaminación con dioxín clorado (« factor edema de los pollos ») de los derivados de ácidos grasos. Se precisa más información sobre la incidencia de dicha contaminación y los métodos para descubrirla. Existe asimismo la posibilidad de que los ésteres que contienen polioxietileno puedan contaminarse con etileno glicol, dietileno glicol y etileno clorhidrina durante la fabricación. Se necesita más información con respecto a la amplitud y cuantía de esta contaminación.

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 13.

Los nuevos y mejores métodos de ensayo descubiertos últimamente deben tenerse en consideración e incorporarse en las normas o en los métodos generales, cuando proceda. Los métodos generales de análisis se reexaminaron completamente. Se recomendó específicamente la inclusión de procedimientos de cromatografía en capa delgada y gas-líquido y de los métodos más modernos de determinación de arsénico (procedimiento colorimétrico) y de diversos metales pesados (procedimientos de absorción atómica).

Algunos de los anticuados e inexactos métodos de identificación y ensayo de pureza deben reemplazarse. La lista de soluciones de ensayo tiene que ponerse al día.

Ciertos métodos de ensayo de determinados aditivos alimentarios exigen muestras normalizadas de referencia. Las monografías deben indicar la procedencia de tales sustancias y deben adoptarse medidas para la disponibilidad de las mismas.

El Comité recomendó que todas las normas se revisen a la vista del examen anterior y que se publiquen en un solo compendio, para mayor facilidad de consulta. Este debiera incluir también detalles de los métodos, ensayos y soluciones y reactivos analíticos pertinentes.

## 5. OBSERVACIONES SOBRE LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS QUE FIGURAN EN EL PROGRAMA

El Comité volvió a evaluar, basándose en los datos más recientes, diversos aditivos alimentarios que han sido objeto de evaluación toxicológica en reuniones anteriores y para los cuales se han preparado normas químicas. Para muchas de estas sustancias no ha sido necesario cambio alguno en la aceptación, por lo que no se hace ningún comentario acerca de ellas. Para otras, la cuantía de la IDA o bien se aumentó, o bien, en algunos casos, se disminuyó, por las razones que se exponen más adelante. Los resultados de las evaluaciones se resumen en el Anexo 4, y en las monografías<sup>1</sup> se dan detalles de las sustancias.

### 5.1 Antiaglutinantes

#### FERROCIANUROS DE CALCIO, DE POTASIO Y DE SODIO

Los datos relativos al metabolismo de estas sustancias en los seres humanos sugieren que los ferrocianuros se reabsorben en los túbulos renales. Se necesita un examen completo en el hombre del comportamiento farmacocinético y de la biotransformación de los ferrocianuros ingeridos por vía oral. Tomando como base la dosis carente de efecto en la rata, la IDA para el hombre se estimó en 0-0,025 mg/kg de peso corporal; se aplicó un factor de seguridad grande en espera de los resultados de los trabajos ulteriores antes mencionados.

#### OTROS ANTIAGLUTINANTES

Otros antiaglutinantes considerados fueron: las sales de los ácidos mirístico, palmítico y esteárico (de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio, de

---

<sup>1</sup> Véase pág. *ii*.

sodio), el dióxido de silicio y ciertos silicatos (de aluminio, de calcio, aluminosilicato sódico) para los cuales se dio una aceptación « sin limitar » y el silicato de magnesio (talco y trisilicato de magnesio) para el cual se dio una aceptación temporal « sin limitar », en espera de nuevos estudios.

## 5.2 Sustancias antimicrobianas

### ACIDO BENZOICO

La IDA para esta sustancia, calculada sobre la base de la dosis carente de efecto en la rata, permanece inalterada en 0-5 mg/kg de peso corporal, y se suprime la IDA condicional.

### ACIDO SÓRBICO Y SUS SALES DE CALCIO Y DE POTASIO

La IDA para el hombre se fijó en 0-25 mg/kg de peso corporal, cifra en la cual se incluyen las cifras dadas anteriormente para la IDA condicional.

### DIACETATO DE SODIO

Se suprimió la IDA condicional anterior.

### DIÓXIDO DE AZUFRE, METABISULFITOS DE SODIO Y DE POTASIO, SULFITO DE SODIO E HIDROGENSULFITO DE SODIO

Recientes estudios de larga duración en tres generaciones de ratas, con el uso de metabisulfito en una ración alimenticia a la cual se añadió tiamina, permitieron hallar una dosis carente de efecto más alta que la indicada por estudios anteriores en que el metabisulfito se administró con el agua de beber. Por consiguiente pudo aumentarse la IDA.

### HEXAMETILENOTETRAMINA

Parece ser que los efectos tóxicos de esta sustancia se deben a la liberación de formaldehído y ácido fórmico, cuyo metabolismo se conoce. Estudios de larga duración en roedores revelan una dosis carente de efecto

de 500 mg/kg. Sin embargo, se ha referido un caso de fetotoxicidad en el perro cuando la sustancia se administró a razón de 31 mg/kg; a 15 mg/kg no se observó efecto alguno. Por consiguiente, la IDA se rebajó a 0-0,15 mg/kg. El Comité tomó nota de la demostración *in vitro* de la interacción química de la hexametileno tetramina con los nitritos para formar nitrosamina. Aunque las condiciones experimentales eran mucho más severas que las propias de la elaboración de alimentos, se consideró impropio el uso de hexametileno tetramina cuando exista la posibilidad de que pueda haber también nitritos en el alimento.

#### NITRATOS Y NITRITOS DE POTASIO Y DE SODIO

Los efectos tóxicos de los nitratos se deben a que se transforman en nitritos en los alimentos o en el agua o en el tracto gastrointestinal de los niños pequeños, cuya capacidad de secreción de ácidos en el estómago es menor que la de los adultos. Diversas hortalizas contienen naturalmente cantidades considerables de nitratos que crean problemas en los niños menores de tres meses. El Comité examinó la posibilidad de la formación de nitrosamina a consecuencia del empleo de nitratos y nitritos como aditivos alimentarios y subrayó la necesidad de nuevas investigaciones sobre este problema. Se tomó nota de recientes estudios que revelan que el ácido ascórbico puede impedir la nitrosación de la oxitetraciclina para pasar a dimetil-nitrosamina *in vitro*<sup>1</sup> y la posible prevención de la carcinogénesis por las nitrosaminas formadas *in vivo*. El Comité reconoció que, mientras no existan otras posibilidades, los nitratos y los nitritos son necesarios para combatir los microorganismos formadores de toxinas tales como *Clostridium botulinum*. Para los nitratos se ha conservado la IDA anteriormente establecida (0-5 mg/kg) y se ha eliminado la IDA condicional. En el caso de los nitritos se ha rebajado la IDA anterior a 0,2 mg/kg de peso corporal.

#### p-HIDROXIBENZOATOS DE ETILO, DE METILO Y DE PROPILO

Tomando como base adecuados estudios prolongados en ratas, se aumentó la IDA para el hombre a 0-10 mg/kg de peso corporal (como suma de los ésteres de metilo, de etilo y de propilo).

<sup>1</sup> Mirvish, S.S., Wallcave, L., Eagen, M. y Shubik, P. (1972). *Science*, **177**, 65.

#### PIROCARBONATO DE DIETILO

Es sabido que en las bebidas tratadas con pirocarbonato de dietilo se forma uretano (carbamato de etilo). El uretano es un carcinógeno de amplio espectro, que ocasiona tumores en muchos órganos y en todas las especies sometidas a ensayo y actúa a través de la barrera placentaria. Como no hay seguridad en cuanto a la significación de la presencia de uretano en concentraciones pequeñas, se suprimió la anterior aceptación del pirocarbonato de dietilo.

#### OTRAS SUSTANCIAS ANTIMICROBIANAS

Entre las otras sustancias antimicrobianas consideradas figuraban las siguientes: ácido acético y sus sales de potasio y de sodio, peróxido de hidrógeno, sulfatos cuproso y cúprico y ácido fórmico.

### 5.3 Antioxidantes y sinérgicos

#### ACIDO ASCÓRBICO Y ASCORBATO DE SODIO Y DE POTASIO

El ácido ascórbico no presenta toxicidad alguna después de la administración de dosis relativamente grandes a animales o a seres humanos. La IDA estimada para el hombre se elevó, pues, a 0-15 mg/kg de peso corporal, aparte la cantidad de ácido ascórbico presente naturalmente en los alimentos.

#### ACIDO ISOASCÓRBICO Y SU SAL SÓDICA

Se han efectuado en ratas oportunos estudios de corta y larga duración. Los estudios bioquímicos indican que el ácido isoascórbico se metaboliza fácilmente y no influye en la excreción urinaria de ácido ascórbico. Con arreglo a la dosis carente de efecto para la rata, se estimó la IDA para el hombre en 0-5 mg/kg de peso corporal.

#### ACIDO TIOPROPIONICO Y SU ÉSTER DILAURÍLICO

Se suprimió la anterior IDA condicional. Como los estudios sobre el éster distearílico eran insuficientes para poder hacer una evaluación, la IDA no incluye este compuesto.

#### CITRATO DE ESTEARILO

Los datos relativos a este compuesto se volvieron a examinar cuidadosamente y se aumentó la IDA anterior.

#### HIDROXIANISOL BUTILADO, HIDROXITOLUENO BUTILADO Y GALATOS DE DODECILO, DE OCTILO Y DE PROPILO

Las últimas pruebas de que se dispone indican posibles efectos en la reproducción en la rata cuando el hidroxianisol butilado, solo o mezclado con galato de propilo, se añade a la ración alimenticia con la manteca. Por consiguiente, a las IDA de los compuestos arriba mencionados se les dio carácter temporal en tanto se efectúan nuevos estudios sobre la reproducción con el empleo de hidroxianisol butilado solo o en mezclas.

#### MEZCLA DE CITRATO DE ISOPROPILO CON CITRATO DE MONOISOPROPILO

Sobre la base de la dosis carente de efecto para la rata, se estimó la IDA para el hombre en 0-14 mg/kg de peso corporal.

#### PALMITATO DE ASCORBILO Y ESTEARATO DE ASCORBILO

Tomando como base adecuados estudios de larga duración con ratas, se estimó la IDA para el hombre en 0-1,25 mg/kg de peso corporal (como palmitato o estearato, o como la suma de ambos).

#### RESINA DE GUAYACO

El Comité decidió utilizar el nombre resina de guayaco en vez de goma de guayaco para esta sustancia, con el fin de distinguirla más fácilmente de

las gomas de polisacáridos, que tienen estructura química diferente y uso diverso. Se formuló una norma para la sustancia, norma que se publicará a su debido tiempo. Sobre la base de la dosis carente de efecto para la rata se estimó la IDA para el hombre en 0-2,5 mg/kg de peso corporal.

#### TETRAACETATO DE ETILENDIAMINA, Y SALES DISÓDICA Y CALCIO-DISÓDICA

Basándose en la dosis carente de efecto en la rata, se estimó la IDA para el hombre en 0-2,5 mg/kg de peso corporal, dosis que incluye las anteriores cifras para la IDA fijadas condicional e incondicionalmente.

#### $\alpha$ -TOCOFEROL Y CONCENTRADOS DE TOCOFEROLES MIXTOS

Tomando como base la experiencia clínica referente a esta vitamina, se estimó la IDA para el hombre en 0-2 mg/kg de peso corporal, que incluye las cifras fijadas incondicional y condicionalmente con anterioridad.

#### OTROS ANTIOXIDANTES

Otros antioxidantes considerados fueron el ácido cítrico y sus sales y el ácido nordihidroguayarático.

### 5.4 Emulsionantes y estabilizadores

#### ESTEARATO DE POLIOXIETILENO (8) Y ESTEARATO DE POLIOXIETILENO (40)

El Comité decidió agrupar estas sustancias basándose en el hecho de que son descompuestas y tratadas por el organismo de modo análogo. Por ello se estableció una IDA para los dos compuestos usados juntos.

#### ESTERES DE GLICEROL CON ÁCIDO DIACETIL-TARTÁRICO Y ÁCIDOS GRASOS

Para estas sustancias las anteriores IDA fijadas condicional e incondicionalmente se convirtieron en una IDA de 0-50 mg/kg sobre la base de los resultados de estudios bioquímicos y metabólicos y ensayos de administración de esas sustancias a animales.

## ESTERES DE GLICEROL CON ÁCIDOS GRASOS DE SOJA OXIDADOS TÉRMICAMENTE

Se informó al Comité de que los denominados ésteres de glicerol con ácidos grasos de la soja oxidados térmicamente son en realidad mezclas de aceite de soja oxidado térmicamente con mono- y diglicéridos, y no, en realidad, ésteres verdaderos. No se consideró necesaria una especificación para dichas mezclas, ya que el Comité había preparado normas separadas para las dos sustancias del caso. Por ello se decidió retirar la norma preparada en la decimoquinta reunión del Comité. En esa reunión se había formulado la norma provisional para el aceite de soja oxidado térmicamente.

Por falta de una información adecuada que relacionase estos compuestos con otros que se han estudiado toxicológicamente, el Comité no pudo establecer una IDA.

## ESTERES GRASOS DE GLICEROL CON ÁCIDOS GRASOS Y CON ÁCIDOS ACÉTICO, CÍTRICO, LÁCTICO Y TARTÁRICO

A estas sustancias se las consideró como grupo y se les dio una IDA colectiva «sin limitar», exceptuado el caso del ácido tartárico, cuya IDA no deberá exceder de 30 mg/kg de peso corporal.

## ESTERES DE POLIGLICEROL CON ÁCIDO RICINOLEICO INTERESTERIFICADO

Tomando como base las dosis carentes de efecto determinadas en estudios de larga duración de administración a animales, se estableció la IDA en 0-7,5 mg/kg de peso corporal.

## ESTERES DE POLIGLICEROL CON ÁCIDOS GRASOS

El Comité examinó los datos sobre metabolismo que revelan que la mitad ácido graso de este grupo de compuestos se metaboliza en el organismo de igual modo que los ácidos grasos normales y la porción poli-ol se excreta rápidamente por el riñón. Teniendo presentes estos datos, y junto con los resultados de extensos estudios hechos con animales y algunos en seres humanos, la anterior IDA condicional se convirtió en una IDA de 0-25 mg/kg de peso corporal.

ESTERES DE POLIOXIETILENO (20) SORBITÁN CON ÁCIDOS LÁURICO, ESTEÁRICO, PALMÍTICO Y OLEICO Y TRIÉSTERES DE ÁCIDO ESTEÁRICO

El Comité volvió a examinar esta serie de compuestos y decidió retener la anterior IDA incondicional como IDA.

ESTERES DE PROPILENGLICOL CON ÁCIDOS GRASOS

Hay pruebas de que los ésteres de propilenglicol con ácidos grasos se hidrolizan dando propilenglicol y ácidos grasos. La evaluación del Comité se basó en el contenido de propilenglicol para el cual se había establecido una IDA.

ESTERES DE SORBITÁN CON ÁCIDOS PALMÍTICO Y ESTEÁRICO Y TRIÉSTERES DE ÁCIDO ESTEÁRICO

El Comité consideró que los ésteres parciales de sorbitán han sido objeto de profundas investigaciones tanto de corta como de larga duración, y que también se han estudiado en el hombre. Se estimó que los datos abarcan los mono- y triestearatos de sorbitán y el monopalmitato de sorbitán y se fijó una IDA para todo el grupo.

LECITINA

Vista la experiencia bioquímica y nutricional obtenida con la lecitina, el Comité varió la IDA a « sin limitar ».

MONO - Y DIGLICÉRIDOS

El Comité consideró que los mono- y diglicéridos difieren poco de los alimentos y que no hay necesidad de limitar su uso.

SALES AMÓNICAS DEL ÁCIDO FOSFÁTICO

Las normas provisionales formuladas en la decimotercera reunión del Comité se pasaron a normas definitivas. Se estableció una IDA.

## OTROS EMULSIONANTES

Otros emulsionantes considerados fueron: ácido cólico y ácido desoxi-cólico; lecitina hidroxilada; ésteres de glicerol con mezclas de ácido tartárico, ácido acético y ácidos grasos; ésteres de sacarosa con ácidos grasos y sacaroglicéridos.

## 5.5 Espesantes

### 5.5.1 CELULOSAS

El Comité asignó una IDA colectiva de 0-25 mg/kg de peso corporal para la hidroxipropil-celulosa, la hidroxipropil-metil-celulosa, la metil-celulosa, la metil-etil-celulosa y la carboximetil-celulosa sódica. Para la celulosa microcristalina se fijó una aceptación « sin limitar ».

### 5.5.2 OTROS ESPESANTES

#### ACIDO ALGÍNICO Y SUS SALES DE AMONIO, DE CALCIO, DE POTASIO Y DE SODIO

El ácido algínico y estas cuatro sales del mismo se consideraron juntas. Se dispone de más datos que muestran que los alginatos son mal absorbidos por sí mismos. La anterior IDA condicional (0-50 mg/kg de peso corporal) se reemplazó con una IDA de 0-25 mg/kg de peso corporal.

#### CARRAGAÉN Y FURCELLARÁN

Cuando el Comité consideró por vez primera el carragaén, no tuvo presentes ni las múltiples variedades que abarca esta denominación general ni las posibles consecuencias toxicológicas debidas a la diversidad de procedencia, métodos de aislamiento y preparación, formas moleculares y peso molecular de las fracciones. Los informes referentes a los efectos ulcerógenos y de otra índole de los carragaenos en varias especies de animales indican que no puede prescindirse de aquellos factores. Sin embargo,

no siempre se describe con claridad la naturaleza precisa del carragaén sometido a ensayo. Una conclusión inequívoca que puede sacarse de las investigaciones con animales es que una preparación determinada de carragaén degradado (empleada como agente terapéutico y no como aditivo alimentario) es ulcerógena en determinadas circunstancias. No hay pruebas definitivas de que cualquiera de las diversas formas de carragaén sin degradar puedan originar alteraciones patológicas en animales de experimentación o en el hombre. En la actualidad, es escasa la información acerca de las proporciones de carragaenos degradados existentes en las varias formas de aditivos alimentarios. Son también escasos los datos sobre la medida en que los carragaenos se degradan durante la elaboración de los alimentos ácidos que los contienen como aditivos. Es imperativo establecer la significación exacta de esa degradación desde el punto de vista toxicológico.

En el estado actual de nuestros conocimientos se llega, pues, a la conclusión de que las formas de carragaén de bajo peso molecular deben evitarse en los alimentos. Estas consideraciones valen también para la norma y el análisis, cuestiones de que se trata en la monografía del carragaén.<sup>1</sup> Análogamente, la evaluación del carragaén de calidad alimentaria que se expone en este informe tiene en cuenta los nuevos datos biológicos de que se dispone. Las normas necesitarán enmiendas adecuadas a la vista de la nueva información, por ejemplo, sobre viscosidad y dispersión de los pesos moleculares.

#### PECTINAS

Para la pectina se revisó la norma que preparó el Comité en su decimotercera reunión. Se formuló una norma provisional revisada que abarca las pectinas amidadas y las no amidadas a la vista de la nueva información disponible. La norma se publicará a su debido tiempo. Se estableció una *IDA* separada para la pectina amidada.

El Comité consideró también el agar, la goma arábiga y la goma de guar, para cada una de las cuales se fijó una aceptación «sin limitar». En cuanto a la goma de algarrobo, la goma karaya y la goma de tragacanto, no fue posible hacer una evaluación con los datos de que se disponía.

<sup>1</sup> Véase pág. *ii*.

### 5.5.3 ALMIDONES MODIFICADOS

Basándose en las recomendaciones contenidas en el decimotercer informe,<sup>1</sup> y dado que desde entonces se han preparado normas, tanto generales como individuales, para diferentes preparados enzimáticos destinados a la elaboración de alimentos, el Comité decidió que sólo estos preparados deben usarse en la fabricación de almidones tratados con enzimas. También se decidió describir los mismos límites de impurezas para los almidones tratados con enzimas que para los almidones tratados químicamente.

El Comité dio carácter definitivo a las normas provisionales relativas al fosfato de dialmidón-hidroxipropilo preparadas en la decimotercera reunión. Se aprovechó la oportunidad para examinar de nuevo las normas de otros almidones tratados químicamente e introducir algunas pequeñas enmiendas a la vista de la información más detallada disponible. Se estableció un procedimiento de determinación de residuos de manganeso en almidón blanqueado. Con la excepción del fosfato de dialmidón-hidroxipropilo y del succinato de almidón y sodio, a todos los almidones modificados se les ha fijado ya una IDA « sin limitar ».

### 5.6. Aditivos alimentarios diversos

El Comité consideró un grupo diverso de compuestos que no guardan entre sí relación funcional o estructural alguna.

#### ACIDO FOSFÓRICO, POLIFOSFATOS Y SUS SALES DE SODIO, DE POTASIO, DE CALCIO Y DE MAGNESIO, FOSFATOS TRIBÁSICOS DE CALCIO Y DE MAGNESIO

Los fosfatos ingeridos que proceden de fuentes naturales deben considerarse juntamente con los que proceden de los aditivos, lo cual constituye una desviación de la práctica usual en la estimación de la IDA. La evaluación se basó en la gama normal de ingestión con los alimentos y en la dosis carente de efecto para la rata, aplicando después un factor de seguridad. La ingestión total de fósforo con los alimentos admisible para el hombre se estimó en 0-70 mg/kg de peso corporal. Esta cifra se aplica a la suma del

---

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 19.

fosfato añadido y del fosfato alimentario y a las raciones alimenticias nutricionalmente adecuadas en lo que se refiere a calcio. Sin embargo, en el caso de una ingestión considerable de calcio, serían aceptables cantidades de fosfatos proporcionalmente mayores y viceversa.

Al examinar las normas relativas a fosfatos y polifosfatos, la atención del Comité se fijó en la necesidad de ensayos para los fosfatos cíclicos que pueden presentarse en los polifosfatos y crear ciertos riesgos para la salud. Se decidió prescribir un límite para los fosfatos cíclicos en las normas relativas a los polifosfatos.

#### ACIDO L-GLUTÁMICO Y SUS SALES DE AMONIO, CALCIO, MONOSÓDICA Y DE POTASIO

El Comité consideró el ácido glutámico juntamente con sus sales de sodio, de potasio, de amonio y de calcio. El Comité, aunque estimó discutibles los resultados relativos a la susceptibilidad de los recién nacidos a los glutamatos, llegó a la conclusión de que no sería prudente aplicar la IDA a los niños menores de doce semanas. Los datos que indican que la ingestión por las madres de dosis elevadas de glutamato tienen efectos nocivos en sus hijos (expuestos *in utero* o cuando se les amamantaba), se consideraron menos convincentes, y por ello se retuvo la anterior IDA de 0-120 mg/kg de peso corporal, calculada en ácido glutámico.

#### ACIDO L(+)-TARTÁRICO Y SUS SALES DE POTASIO, DE SODIO Y DE SODIO Y POTASIO

El estudio de larga duración con ratas no reveló efectos adversos a la máxima dosis ensayada; además, las sustancias se vienen usando en medicina desde hace largo tiempo. La evaluación se basó en los datos experimentales, la inercia metabólica de los tartratos y el hecho de que estos compuestos son constituyentes normales de los alimentos. La IDA para el hombre se estimó en 0-30 mg/kg de peso corporal (calculando los tartratos en ácido L(+)-tartárico).

#### ACIDO LÁCTICO Y SUS SALES DE SODIO, DE POTASIO Y DE CALCIO; ACIDO PROPIÓNICO Y SUS SALES DE CALCIO, DE POTASIO Y DE SODIO

Como los ácidos láctico y propiónico son constituyentes normales de alimentos y metabolitos intermedios normales en el hombre, se consideró inne-

cesario establecer límites de IDA para el mismo. Existen, no obstante, algunas pruebas de que los recién nacidos tienen dificultades para utilizar el *D*(—) isómero del ácido láctico; por esta razón se consideró que ni este isómero ni el racemato deben usarse en los alimentos para niños menores de tres meses. Se necesitan nuevos estudios metabólicos acerca de la utilización del ácido *D*(—)-láctico en los niños de pecho.

#### POLIVINIL-PIRROLIDONA

Se observó que, en el pasado, el Comité había manifestado ciertas reservas acerca de la seguridad que se podía atribuir a los datos disponibles sobre el almacenamiento de polivinil-pirrolidona en el organismo, particularmente en los ganglios linfáticos intestinales. Debido a la mayor preocupación general en lo que concierne a los efectos de las macromoléculas acumuladas, el Comité decidió suspender la anterior IDA condicional y no establecer otra IDA para esta sustancia.

#### PROPILENO-1,2 GLICOL

El Comité tomó nota del comportamiento metabólico del compuesto, así como de los datos toxicológicos, y fijó una IDA de 0-25 mg/kg de peso corporal.

En el grupo de aditivos alimentarios diversos, el Comité consideró también el acetato de calcio, el cloruro de calcio, el sulfato de calcio, los aceites minerales de calidad alimentaria, la oxiestearina y el sorbitol.

## 6. ACTIVIDADES FUTURAS

1. La Comisión del Codex Alimentarius, órgano principal del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, tiene como misión formular normas alimentarias internacionales para proteger la salud del consumidor y facilitar el comercio internacional de alimentos. Para sentar las bases científicas necesarias para las normas alimentarias del Codex, el Comité debe seguir evaluando aquellos aditivos alimentarios acerca de los cuales se tenga el propósito de incluir disposiciones en las normas.

2. En 1970, reconociendo los riesgos potenciales de los aditivos alimentarios para el consumidor, la 33ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución<sup>1</sup> por la cual se solicita de los Estados Miembros que transmitan a la OMS toda decisión tendente a limitar o prohibir el uso de un aditivo alimentario. Se solicitó de la OMS que transmita esta información a los demás Estados Miembros y, cuando convenga, que tome las disposiciones necesarias para que el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios evalúe la toxicidad del aditivo alimentario.

Además, se considera conveniente que, antes de dar por concluido el programa de todas las futuras reuniones del Comité, la FAO y la OMS pidan a los miembros del Cuadro Asesor de Expertos de la OMS en Aditivos Alimentarios y al Cuadro de Expertos de la FAO que recopilen toda nueva información toxicológica y química sobre aditivos alimentarios y soliciten sugerencias para las deliberaciones del Comité.

3. Las futuras reuniones del Comité deberán continuar prestando consideración a la eficacia tecnológica de los aditivos alimentarios, incluido el mecanismo de acción de los mismos. Esto ayudará a los Estados Miem-

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud (1973), *Manual de resoluciones y decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo, Vol. 1, 1948-1972*, Ginebra, pág. 156 (WHO23.50)

bros y a los pertinentes comités del Codex a definir las buenas prácticas de fabricación y facilitar la adopción de decisiones relativas a la aceptación de aditivos para uso alimentario.

4. Los principios generales que regulan el establecimiento de normas deberán reexaminarse a la vista de los trabajos actuales y del programa futuro del Comité. Además, deberá completarse lo antes posible el examen de todas las especificaciones y publicar en un único compendio las normas debidamente revisadas o corregidas, juntamente con los métodos de análisis precisos.

5. Los métodos y procedimientos de ensayo de la toxicidad de los aditivos alimentarios deberán revisarse de modo general y ajustarse a los progresos en toxicología y disciplinas afines.

6. Se necesita más información sobre el destino químico de los aditivos alimentarios en los alimentos y su interacción con los componentes de éstos, y especialmente acerca de la formación de aquellas sustancias tóxicas que deberán tenerse presentes al hacer evaluaciones toxicológicas.

7. Estudios recientes demuestran que la capacidad del organismo para absorber y almacenar ciertas sustancias macromoleculares se extiende a algunas sustancias empleadas como aditivos alimentarios. Se recomienda que se efectúen estudios semejantes que abarquen toda la gama de aditivos que se añaden a los alimentos en forma macromolecular.

## 7. RECOMENDACIONES

1. La FAO y la OMS debieran convocar regularmente reuniones del Comité de Expertos en las que se trate de los asuntos enumerados en la sección 6.
2. La OMS debiera sistematizar los medios a su disposición para identificar los aditivos alimentarios que nuevas informaciones hayan mostrado son de dudosa inocuidad.
3. Al considerar la toxicidad de los aditivos alimentarios se han tenido presentes diversos constituyentes naturales de los alimentos que causan efectos nocivos. La OMS, en colaboración con la FAO, debiera convocar una reunión de expertos para determinar los riesgos que estas sustancias presentan para la salud.

---

### AGRADECIMIENTO

El Comité desea manifestar su gratitud por la valiosa información facilitada por el Dr. P. Shubik, Director del Eppley Institute for Research in Cancer, College of Medicine, University of Nebraska, Omaha, Nebraska, EE.UU.

INFORMES Y OTROS DOCUMENTOS RESULTANTES  
DE REUNIONES ANTERIORES DEL COMITE MIXTO FAO/OMS  
DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS

1. *Conferencia Mixta FAO/OMS sobre Aditivos Alimentarios*, FAO: Reuniones 1956 sobre Nutrición, N° 11; *Principios generales que regulan el empleo de aditivos alimentarios; primer informe*. Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 129.
2. *Métodos de ensayo toxicológico de los aditivos alimentarios: segundo informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 17; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 144.
3. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (sustancias conservadoras antimicrobianas y antioxidantes): tercer informe*. Estas 1959 normas se revisaron y publicaron posteriormente con el título: *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios*. Vol. 1. *Sustancias conservadoras antimicrobianas y antioxidantes*. Roma, FAO.
4. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (colores alimentarios): cuarto informe*. Estas normas se revisaron y publicaron 1959 posteriormente con el título: *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios*. Vol. 2. *Colores alimentarios*. Roma, FAO.
5. *Evaluación de los peligros de carcinogénesis que entrañan los aditivos alimentarios: quinto informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 29; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 220.
6. *Evaluación de la toxicidad de diversos antimicrobianos y antioxidantes: sexto informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 31; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 228.
7. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: emulsificantes, estabilizadores, blanqueantes y maduradores. Séptimo informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 35; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 281.
8. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: colores alimentarios y algunos antimicrobianos y antioxidantes. Octavo informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 38; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 309.
- \*9. *Normas de identidad y de pureza para diversas sustancias antimicrobianas y antioxidantes y evaluación de su toxicidad*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 38A; WHO/ Food Add./24.65.
- \*10. *Normas de identidad y de pureza para diversos colores alimentarios y eva-*

- 1966 *luación de su toxicidad*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 38B; WHO/Food Add./66.25.
11. *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*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 40; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 339.
- \*12. *Evaluación toxicológica de diversos antimicrobianos, antioxidantes, emulsificantes, estabilizadores, agentes para el tratamiento de las harinas, ácidos y bases*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N°s 40 A, B, C; WHO/Food Add./67.29.
13. *Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: emulsificantes, estabilizadores y otras sustancias. Décimo informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 43; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 373.
14. *Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos: 11° informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 44; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 383.
- \*15. *Evaluación toxicológica de diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 44A; WHO/Food Add./68.33.
- \*16. *Normas y criterios de identidad y de pureza de diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 44B; WHO/Food Add./69.31.
17. *Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: algunos antibióticos: 12° informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 45; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 430.
- \*18. *Normas de identidad y de pureza para algunos antibióticos y métodos de análisis de sus residuos en los alimentos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 45A; WHO/Food Add./69.34.
19. *Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: algunos colores alimentarios, emulsificantes, estabilizadores, antiaglutinantes y otras sustancias: 13° informe*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 46; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 445.
- \*20. *Evaluación toxicológica de algunos colores alimentarios, emulsificantes, estabilizadores, antiaglutinantes y otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 46A; WHO/Food Add./70.36.
- \*21. *Normas de identidad y de pureza de algunos colorantes, emulsificadores, estabilizadores, antiaglutinantes y otras varias sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 46B; WHO/Food Add./70.37.
22. *Evaluación de los aditivos alimentarios: normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: diversos*

- disolventes de extracción y algunas otras sustancias; examen de la eficacia tecnológica de ciertos agentes antimicrobianos: 14° informe.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 462.
- \*23. *Evaluación toxicológica de diversos disolventes de extracción y algunas otras sustancias.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48A; WHO/Food Add./71.39.
- \*24. *Normas de identidad y de pureza para diversos disolventes de extracción 1971 y algunas otras sustancias.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48B; WHO/Food Add./71.40.
- \*25. *Examen de la eficacia tecnológica de algunos agentes antimicrobianos.* FAO: 1971 Reuniones sobre Nutrición, N° 48C; WHO/Food Add./71.41.
26. *Evaluación de los aditivos alimentarios. Diversas enzimas, almidones modificados y otras sustancias: evaluación toxicológica y normas; examen de la eficacia técnica de ciertos antioxidantes. 15° informe.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 50; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 488.
27. *Evaluación toxicológica de diversas enzimas, almidones modificados y otras sustancias.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 50A; WHO/Food Add. N° 1.
28. *Normas de identidad y de pureza de diversas enzimas y otras sustancias.* FAO: 1972 Reuniones sobre Nutrición, N° 50B; WHO/Food Add. N° 2.
29. *Examen de la eficacia técnica de algunos antioxidantes.* FAO: Reuniones sobre 1972 Nutrición, N° 50C; WHO/Food Add., N° 3.
30. *Evaluación de diversos aditivos alimentarios y de los contaminantes mercurio, plomo y cadmio. 16° informe.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 51; Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos N° 505.
31. *Evaluación del mercurio, plomo y cadmio y los aditivos alimentarios amaranto, dietilpirocarbonato y galato de octilo.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 51A; WHO/Food Add., N° 4.

---

\* Estos documentos pueden obtenerse solicitándolos de: Servicio de Aditivos Alimentarios, Organización Mundial de la Salud, Avenue Appia 1211, Ginebra 27, Suiza; o de la Sección de Distribución y Venta, FAO, Vía delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia.

## **Anexo 2**

### **LISTA DE SUSTANCIAS QUE FIGURAN EN EL PROGRAMA**

1. Sustancias antimicrobianas
2. Antioxidantes
3. Antiaglutinantes
4. Emulsionantes
5. Gomas
6. Almidones modificados
7. Aditivos alimentarios diversos
  - a) Aceites minerales
  - b) Glutamato monosódico
  - c) Sacarina

## PROCEDIMIENTOS PARA EL ENSAYO DE ADITIVOS ALIMENTARIOS

Como no es posible que un único tipo de ensayo pueda abarcar toda una serie de sustancias tan diversas en estructura y función como son los aditivos alimentarios, no sería razonable imponer un conjunto rígidamente uniforme de procedimientos experimentales. Jamás se insistirá bastante en que la realización de experimentos destinados a someter a prueba el uso inocuo de los aditivos alimentarios es cosa que compete al científico especializado. Por ello solamente se pueden formular orientaciones generales en cuanto a los procedimientos de ensayo.

### Estudios de toxicidad aguda

Las siguientes observaciones, tomadas del segundo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios,<sup>1</sup> siguen siendo válidas:

La expresión « ensayo de toxicidad aguda » implica el estudio de los efectos producidos por el material de ensayo cuando se administra en una dosis única. Los ensayos de toxicidad aguda deben proporcionar datos suficientes que permitan realizar comparaciones de la toxicidad de materiales afines y proporcionar la información necesaria para el planeamiento de futuros estudios. Los ensayos de toxicidad aguda pueden poner de manifiesto variaciones entre especies y suministrar alguna información sobre los síntomas de intoxicación y los efectos patológicos.

Conviene emplear por lo menos tres especies, una de las cuales no pertenezca al grupo de los roedores. En una especie por lo menos se utilizarán ambos sexos.

Cuando las dosis superiores a 5 g por kg de peso corporal no ocasionan muerte alguna en los animales de ensayo resulta innecesaria la determinación exacta de la dosis letal. Con dosis letales inferiores a 5 g/kg se debe determinar por un modo apropiado la DL<sub>50</sub> de una especie. Para las otras especies conviene determinar la dosis letal aproximada, cuando ésta es menor de 5 g/kg, a fin de observar si existe una diferencia importante en la sensibilidad de las distintas especies.

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 2, págs. 9 y 10.

El material de ensayo debe administrarse por vía oral y vía parental. Cuando sea posible, se administrará en forma de solución en agua, aceite comestible u otro disolvente adecuado. Si esto no fuera posible, se podrá usar un agente de suspensión inerte. En todos los casos, debe disponerse de datos de control sobre todo vehículo que se emplee.

Los animales deberán ser observados durante un período de 2 a 4 semanas, según su estado. La observación debe comprender la aparición, naturaleza y duración de los síntomas tóxicos, así como también la mortalidad. Es importante la realización de autopsias de algunos animales que mueran y de algunos de los supervivientes. Se efectuará el examen microscópico de los tejidos si el estudio macroscópico indica la necesidad de ello.

Los estudios de toxicidad aguda en diversas especies de animales deben permitir obtener una idea del modo aparente de acción de la sustancia química de que se trate, por ejemplo, si actúa como anticolinesterasa, depresora o convulsora del sistema nervioso central, estimulante del metabolismo, o sustancia nociva para el hígado o el riñón. La comparación con sustancias químicas bien conocidas puede ser útil cuando una nueva sustancia química pertenezca a la misma categoría general.

### **Estudios bioquímicos**

Se incluyen aquí varios tipos de estudio. Los aspectos bioquímicos significativos abarcan el modo, la velocidad y el grado de absorción, las concentraciones de almacenamiento en órganos y tejidos, la transformación metabólica, y el modo y la velocidad de eliminación. Las modificaciones de las sustancias durante el metabolismo pueden influir significativamente en su toxicidad. El conocimiento de si un aditivo alimentario es o no metabolizado rápidamente y transformado en productos de degradación inocuos, excretados rápidamente, o acumulado en ciertos órganos o tejidos, puede ser de gran valor para determinar los peligros posibles.

Es muy importante que la información relativa al metabolismo y distribución de una sustancia objeto de ensayo se obtenga desde un principio, pues en ese caso será posible hacer después investigaciones semejantes en el hombre. Los resultados de tales investigaciones permitirán elegir, para experimentación posterior, las especies animales correspondientes más parecidas al hombre en cuanto a absorción y metabolismo de la sustancia y, en consecuencia, obtener datos referentes a la toxicidad para los animales que tendrán mayor valor para predecir su acción en el hombre.

En los estudios bioquímicos deberá tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones del aditivo con los constituyentes de los alimentos. Estas reacciones son de dos tipos. Primero: el valor nutricional del alimento puede resultar afectado; esta posibilidad se puede estudiar mediante métodos

de ensayo químicos o biológicos. Segundo: se pueden formar nuevas sustancias que pueden ser tóxicas; éstas habrán de investigarse por los procedimientos toxicológicos usuales. La cocción, el almacenamiento o la aplicación de otros procedimientos tecnológicos pueden alterar también la sustancia sometida a ensayo. Quizás sea necesario emprender una investigación toxicológica de alimentos tratados; en este caso hay que introducir un margen de seguridad efectuando los ensayos con alimentos tratados deliberadamente con exceso hasta una medida determinada.

Algunos aditivos pueden transformarse en sustancias que ya existen naturalmente en los alimentos en cantidades mucho mayores. Si las pruebas bioquímicas revelan que el único efecto de un aditivo es contribuir en pequeña cuantía a la carga metabólica propia de los componentes del alimento, es innecesario efectuar estudios toxicológicos detallados, siendo esto lo que ocurre en el caso de los ésteres del glicerol con ácido láctico y ácidos grasos, que se hidrolizan completamente en el tracto intestinal con formación de sustancias que ya existen en los alimentos en cantidades mucho mayores.

Si se puede demostrar que una serie de sustancias químicas análogas originan el mismo producto metabólico principal y otros compuestos que ya se encuentran en el organismo en cantidades mayores, o que pueden ser metabolizados rápida e inoportunamente, puede que baste efectuar estudios toxicológicos con un representante adecuado de la serie.

Deberán estudiarse los efectos del aditivo sobre importantes sistemas enzimáticos en sangre o tejidos. Por ejemplo, un aumento en la concentración en el suero de ciertas enzimas trazadoras, como las transaminasas y otras enzimas intracelulares, puede ser indicativo de daños en los tejidos. Otro aspecto que debe investigarse es la inducción de sistemas enzimáticos microsómicos, especialmente en el hígado. La medida en que estos cambios bioquímicos afectan también al hombre debe evaluarse cuidadosamente.

### **Estudios de corta duración**

En el segundo informe del Comité<sup>1</sup> se trata de estos estudios en los términos siguientes:

Los fines del ensayo de corta duración son examinar la naturaleza biológica de los efectos tóxicos, determinar la posible acción acumulativa, las variaciones en la sensibilidad

<sup>1</sup> Véase Anexo 1, ref. 2, págs. 11-12.

de las especies, la naturaleza de los cambios macro y microscópicos y el nivel de dosificación aproximado a que estos efectos se producen. El ensayo puede proporcionar información suficiente para poner de manifiesto que el material de ensayo es demasiado tóxico para justificar la continuación del estudio. Puede también suministrar una orientación para la elección de la dosis para los ensayos prolongados e indicar los estudios especiales que puedan ser necesarios.

Se utilizarán dos especies por lo menos, entre ellas una roedora y otra no roedora. El número de animales debe ser suficiente para permitir una evaluación estadística de los datos. En los experimentos de alimentación se debe seleccionar un número suficiente de niveles para asegurarse de que por lo menos un nivel es ineficaz y que se incluyen dosis que producen efectos tóxicos definidos, si esto es factible. Si no se observa ningún efecto a niveles de dosificación del 10 por ciento de la dieta, es totalmente inútil emplear niveles superiores. Es fundamental la inclusión en el experimento de un grupo testigo con dieta no tratada.

Las observaciones deben incluir el aspecto general, el comportamiento, el crecimiento y la mortalidad. En algunos casos pueden estar indicados la estimación de la ingestión de alimento, los estudios de la química de la sangre y de la orina y los ensayos de funcionamiento de los órganos. El estudio de los órganos debe comprender el examen macroscópico y microscópico y la medición de los pesos relativos de los órganos en los grupos de ensayo y testigos.

Estas recomendaciones son válidas todavía, excepto cuando los datos de que se dispone revelan que en la rata (que en el informe es el animal de ensayo elegido) el metabolismo de la sustancia química objeto del ensayo no es comparable con el del hombre.

Puede ser factible o necesario administrar sustancias de ensayo por alimentación forzada o en cápsulas, por ejemplo en casos de solubilidad limitada, sabor desagradable, o necesidad de una dosificación exacta. Estos procedimientos pueden producir efectos diferentes de los obtenidos por la adición de una sustancia a la ración alimenticia, bien sea aumentando o disminuyendo la velocidad de absorción en el tracto gastrointestinal o bien influyendo en el metabolismo de la flora bacteriana del intestino superior. La validez de estas formas de administración dependerá de la sustancia de que se trate.

### **Toxicidad prolongada**

Cuando se considere necesario efectuar estudios de toxicidad y carcinogénesis prolongadas, deberán observarse los siguientes principios formulados por el Grupo Científico de la OMS sobre Investigación de los Aditivos Alimentarios y de los Contaminantes de los Alimentos:<sup>1</sup>

Para determinar la duración de los experimentos con animales destinados a evaluar un aditivo alimentario, es necesario proceder con un criterio científico. Cuando se dispone

<sup>1</sup> Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1967, N° 348, págs. 14-15.

de datos bioquímicos y toxicológicos suficientes sobre productos químicos muy semejantes a la sustancia que se estudia, las pruebas tendrán por objeto observar si existe alguna discrepancia con respecto a los efectos de dichos productos. Para ello suele ser suficiente una investigación intensiva de pocos meses de duración, siempre que haya sido planeada y evaluada correctamente. Si además se efectúan estudios en seres humanos, los datos que se obtengan serán mucho más completos.

A falta de datos seguros de ese tipo, o si existen razones para sospechar que el producto puede ser cancerígeno, es necesario emprender estudios de mayor duración que permitan obtener resultados de más garantía. Las mejoras introducidas recientemente en la calidad de los animales de experimentación, sobre todo en lo que se refiere a la eliminación de gérmenes patógenos, han prolongado la vida de ciertas cepas de animales. No obstante, se sigue pensando que estudios dietéticos bien planeados y evaluados, de dieciocho meses de duración cuando se trabaje con ratones y de dos años si se utilizan ratas, son suficientes para evaluar con un mínimo de garantía el poder cancerígeno de un aditivo químico. En algunos casos especiales, puede ser conveniente prolongar el período de observación sobre esas dos especies.

Si hay motivos fundados para dudar de que de los datos obtenidos en roedores se puedan sacar conclusiones válidas aplicables al hombre — por ejemplo, si se comprueba que el hombre metaboliza el aditivo de manera muy distinta que los roedores — puede ser conveniente emprender investigaciones más prolongadas con otras especies. Además, la investigación de ciertos efectos tóxicos posibles, en particular de la carcinogenia, exige una observación atenta y prolongada de la descendencia. Deben estudiarse también detenidamente el aspecto general y el comportamiento de los animales, los efectos bioquímicos, el metabolismo y la histopatología e indicar, en el informe correspondiente, los resultados cualitativos y cuantitativos obtenidos.

### **Estudios especiales**

#### ESTUDIOS SOBRE REPRODUCCIÓN, EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD

En los ensayos anteriores, o en un experimento piloto, debe prestarse cuidadosa atención a todo cambio que pueda influir en la reproducción. Si hay pruebas que permitan suponer que la reproducción puede ser afectada, deberán emprenderse estudios específicos.

Los estudios de la reproducción deben efectuarse con especies adecuadas durante dos generaciones al menos y quizá haya que proseguirlos durante tres o más. Los estudios tenderán a obtener información pertinente sobre fertilidad, marcha del embarazo, estado después del parto y evolución de la madre y los hijos.<sup>1</sup>

Los estudios sobre la reproducción pueden enfocarse de modo que incluyan investigaciones sobre embriotoxicidad y teratogenicidad. También puede que resulte más conveniente efectuar investigaciones separadas sobre estos aspectos. Se han publicado muchos procedimientos propuestos

<sup>1</sup> Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1967, N° 364.

para estos estudios, pero todavía no existe uno particular que sea universalmente aceptable.

#### CARCINOGENICIDAD Y MUTAGENICIDAD

Deberá prestarse consideración especial al ensayo del posible potencial carcinogénico y mutagénico de las sustancias que se vayan a usar en alimentos. El Comité tomó nota de que estas cuestiones han sido ya objeto de estudio del Grupo Científico de la OMS sobre los Principios para la Investigación y la Evaluación de la Acción Carcinogénica de los Medicamentos,<sup>1</sup> el Grupo Científico de la OMS sobre la Evaluación y la Investigación de la Acción Mutagénica de los Medicamentos<sup>2</sup> y el Departamento Canadiense de Sanidad y Bienestar.<sup>3</sup> También se tomó nota de que la OMS convocará en 1973 a un Grupo Científico sobre la evaluación de la carcinogenicidad y la mutagenicidad de sustancias químicas.

Ciertos aspectos necesitan una evaluación particularmente cuidadosa. Si, por ejemplo, se descubre un efecto promotor en el transcurso de un ensayo de carcinogenicidad, este efecto no puede pasarse por alto. Sin embargo, los ensayos normales para descubrir los efectos de promoción no deben utilizarse hasta que se sepa más acerca de su mecanismo y la medida en que se pueden aplicar. Análogamente, incluso cuando se origina cáncer debido a la acción de productos químicos administrados por otra vía que la oral, la evaluación de esos productos para su uso como aditivos alimentarios requiere experimentos de administración oral.

Los métodos basados en cultivos hísticos para el estudio de la transformación neoplásica, mediante carcinógenos químicos, no están todavía completamente desarrollados, por lo que sería prematuro introducirlos en los estudios de toxicidad de los aditivos alimentarios.

Un procedimiento que actualmente es objeto de investigación en los estudios corrientes de carcinogénesis entraña el empleo de dos generaciones de progenitores y descendientes para tener en cuenta el transporte transplacentario de carcinógenos y su paso a la leche. Aún no puede hacerse ninguna recomendación en cuanto a la idoneidad de este método para la investigación toxicológica de aditivos alimentarios.

<sup>1</sup> Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1969, N° 462.

<sup>2</sup> Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1971, N° 482.

<sup>3</sup> Canadá, Department of Health and Welfare (1973), *The testing of chemicals for carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity* (Ensayo de la acción carcinogénica, mutación y teratogénica de las sustancias químicas), Ottawa.

### **Observaciones en el hombre**

Las observaciones con seres humanos son de importancia capital debido a las diferencias entre una y otra especie en las reacciones a las sustancias tóxicas y la consiguiente inseguridad al extrapolar los datos de experimentos obtenidos con animales a seres humanos.

Los estudios en el hombre pueden efectuarse por observación cuidadosa de individuos que hayan ingerido el compuesto objeto de ensayo. Pueden obtenerse más datos estudiando individuos expuestos a aditivos por razones de trabajo o por ingestión accidental. Por último, pueden efectuarse también estudios en poblaciones que consuman un aditivo determinado en dosis elevadas por tendencias étnicas o con fines terapéuticos.

## Anexo 4

### INGESTIONES DIARIAS ADMISIBLES \*

<i>Sustancias</i>	<i>Ingestión diaria admisible para el hombre (mg/kg de peso corporal)</i>
<b>Antiaglutinantes</b>	
dióxido de silicio y ciertos silicatos (de aluminio, de calcio y aluminosilicato sódico)	Sin limitar
ferrocianuro de calcio, de potasio, de sodio	0-0,025 <sup>1</sup>
sales de los ácidos mirístico, palmítico y esteárico (de aluminio, de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio, de sodio)	Sin limitar
silicato de magnesio (talco y trisilicato de magnesio)	Sin limitar <sup>1</sup>
<b>Sustancias antimicrobianas</b>	
ácido acético y sus sales de potasio y de sodio	Sin limitar
ácido benzoico y sus sales de potasio y de sodio <sup>10</sup>	0-5
ácido fórmico	0-3
ácido propiónico y sus sales de calcio, de potasio y de sodio	Sin limitar
ácido sórbico y sus sales de calcio, de potasio y de sodio <sup>11</sup>	0-25
diacetato de sodio	0-15

\* Véanse las notas al pie en la pág. 49

<i>Sustancias</i>	<i>Ingestión diaria admisible para el hombre (mg/kg de peso corporal)</i>
dióxido de azufre y sulfitos (metabisulfitos de sodio y de potasio, sulfito de sodio, hidrosulfito de sodio) <sup>12</sup>	0-0,7
hexametenotetramina	0-0,15
nitratos de potasio y de sodio <sup>8</sup>	0-5
nitritos de potasio y de sodio <sup>9</sup>	0-0,2 <sup>1</sup>
peróxido de hidrógeno	Ninguna IDA <sup>6</sup>
p-hidroxibenzoato de butilo	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
p-hidroxibenzoato de etilo <sup>3</sup>	0-10
p-hidroxibenzoato de metilo <sup>3</sup>	0-10
p-hidroxibenzoato de propilo <sup>8</sup>	0-10
pirocarbonato de dietilo <sup>4</sup>	No se debe usar
sulfato cúprico	Ninguna IDA <sup>5</sup>
 <b>Antioxidantes y sinérgicos</b>	
ácido ascórbico y sus sales de potasio y de sodio	0-15 <sup>13</sup>
ácido cítrico y sus sales de calcio, de potasio y de sodio	Sin limitar
ácido isoascórbico y su sal sódica	0-5
ácido nordihidroguayarético	No se ha asignado IDA <sup>3</sup>
ácido tioldipropiónico y su éster dilaurílico <sup>21</sup>	0-3
citrato de estearilo	0-50
galatos de dodecilo, de octilo, de propilo <sup>17</sup>	0-0,2
hidroxianisol butilado	0-0,5 <sup>15</sup>
hidroxitolueno butilado	0-0,5 <sup>15</sup>
mezcla de citrato de isopropilo con citrato de monoisopropilo <sup>18</sup>	0-14

<i>Sustancias</i>	<i>Ingestión diaria admisible para el hombre (mg/kg de peso corporal)</i>
palmitato y estearato de ascorbilo <sup>14</sup>	0-1,25
resina de guayaco	0-2,5
tetraacetato de etilendiamina, sales disódica y calcio-disódica <sup>16</sup>	0-2,5
α-tocoferol y concentrado de tocoferoles mixtos <sup>22</sup>	0-2
<b>Emulsionantes</b>	
ácido cólico y ácido desoxicólico y sus sales	0-1,25
alginato de propilenglicol <sup>34</sup>	0-25
estearato de polioxietileno (8) y polioxie- tileno (40) <sup>28</sup>	0-25
ésteres de glicerol con ácido acético y ácidos grasos <sup>23</sup>	Sin limitar
ésteres de glicerol con ácido cítrico y ácidos grasos <sup>23</sup>	Sin limitar
ésteres de glicerol con ácido diacetil-tar- tárico y ácidos grasos	0-50
ésteres de glicerol con ácido láctico y ácidos grasos <sup>23</sup>	Sin limitar
ésteres de glicerol con ácidos grasos de soja oxidados térmicamente	Decisión aplazada <sup>25</sup>
ésteres de glicerol con mezcla de ácidos tartárico y acético y ácidos grasos <sup>23</sup>	Sin limitar
ésteres de poliglicerol con ácido ricinoleico interesterificado	0-7,5
ésteres de poliglicerol con ácidos grasos	0-25 <sup>26</sup>
ésteres de polioxietileno (20) sorbitán con ácidos láurico, esteárico, palmítico y oleico y triésteres de ácido esteárico <sup>27</sup>	0-25
ésteres de propilenglicol con ácidos grasos <sup>29</sup>	0-25

<i>Sustancias</i>	<i>Ingestión diaria admisible para el hombre (mg/kg de peso corporal)</i>
ésteres de sacarosa con ácidos grasos y sacaroglicéridos	0-2,5 <sup>1</sup>
ésteres de sorbitán con ácidos palmítico y esteárico y triésteres de ácido esteárico <sup>30</sup>	0-25
lecitina	Sin limitar
lecitina hidroxilada	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
mono- y diglicéridos	Sin limitar
sales amónicas del ácido fosfatídico	0-15 <sup>1</sup>
<b>Espesantes</b>	
<b>A. Celulosas:</b>	
carboximetil-celulosa sódica <sup>31</sup>	0-25
celulosa microcristalina	Sin limitar
hidroxipropil-celulosa <sup>31</sup>	0-25
hidroxipropil-metilcelulosa <sup>31</sup>	0-25
metilcelulosa <sup>31</sup>	0-25
metiletil-celulosa <sup>31</sup>	0-25
<b>B. Gomas vegetales:</b>	
goma arábica	Sin limitar
goma de algarrobo	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
goma de guar	Sin limitar
goma karaya	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
goma de tragacanto	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
<b>C. Almidones modificados y dextrinas:</b>	
acetato de almidón	Sin limitar
adipato de dialmidón acetilado	Sin limitar

<i>Sustancias</i>	<i>Ingestión diaria admisible para el hombre (mg/kg de peso corporal)</i>
almidón hidroxipropilo	Sin limitar
almidones blanqueados	Sin limitar
almidones oxidados	Sin limitar <sup>1</sup>
almidones tratados con ácidos	Sin limitar
almidones tratados con álcalis	Sin limitar
almidones tratados con enzimas	Sin limitar
amilosa y amilopectina	Sin limitar
dextrinas blanca y amarilla	Sin limitar
éster glicérico de dialmidón	Sin limitar
éster glicérico de dialmidón acetilado	Sin limitar
éster glicérico de dialmidón hidroxipropilo	Sin limitar
fosfato de dialmidón	Sin limitar
fosfato de dialmidón acetilado	Sin limitar
fosfato de dialmidón fosfatado	Sin limitar
fosfato de dialmidón hidroxipropilo	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
fosfato de monoalmidón	Sin limitar
succinato de almidón y sodio	No se ha asignado IDA <sup>2</sup>
<b>D. Otros espesantes:</b>	
ácido algínico y sus sales de amonio, de calcio, de potasio y de sodio <sup>24</sup>	0-25
agar	Sin limitar
carragaén y furcellarán	0-75
pectina (amidada)	0-25 <sup>1</sup>
pectina (no amidada)	Sin limitar

<i>Sustancias</i>	<i>Ingestión diaria admisible para el hombre (mg/kg de peso corporal)</i>
<b>Aditivos alimentarios diversos</b>	
aceites minerales de calidad alimentaria	Sin limitar
acetato, cloruro y sulfato de calcio	Sin limitar
ácido estearil lactílico y sus sales de calcio y de sodio	0-20
ácido fosfórico y sus sales	0-70 <sup>19</sup>
ácido L-glutámico y sus sales de amonio, de calcio, monosódica y de potasio <sup>32</sup>	0-120
ácido láctico y sus sales de amonio, de calcio, de potasio y de sodio	Sin limitar <sup>7</sup>
ácido tartárico (y sus sales de potasio y de sodio y de sodio y potasio) <sup>20</sup>	0-30
oxiestearina	0-25
polivinil-pirrolidona	No se ha asignado IDA <sup>33</sup>
propileno-1,2-glicol	0-125
sorbitol	Sin limitar

- <sup>1</sup> Aceptación temporal.
- <sup>2</sup> Evaluación imposible con los datos facilitados.
- <sup>3</sup> Como suma de los ésteres etílico, metílico y propílico del ácido *p*-hidroxibenzoico.
- <sup>4</sup> Se anula la dosis fijada para el tratamiento en informes anteriores.
- <sup>5</sup> Carga máxima diaria aceptable = 0,5 mg/kg de peso corporal expresada en Cu.
- <sup>6</sup> Esta sustancia debe usarse únicamente como medida de emergencia cuando no existan métodos mejores de conservación de la leche.
- <sup>7</sup> Ni el ácido D(–)-láctico ni el ácido (DL)-láctico deben usarse en alimentos para niños de pecho.
- <sup>8</sup> Como nitrato de sodio.
- <sup>9</sup> Como nitrito de sodio.
- <sup>10</sup> Como suma de ácido benzoico y benzoato de sodio y de potasio (expresado en ácido benzoico).
- <sup>11</sup> Como suma de ácido sórbico y sorbatos de calcio, de potasio y de sodio (expresado en ácido sórbico).
- <sup>12</sup> Como SO<sub>2</sub>.
- <sup>13</sup> Esta cifra es adicional a la del ácido ascórbico presente naturalmente en los alimentos.
- <sup>14</sup> Como estearato de ascorbilo o palmitato de ascorbilo, o suma de ambos.
- <sup>15</sup> Como BHA, BHT, o suma de ambos. Aceptación temporal.
- <sup>16</sup> Como CaNa<sub>2</sub>EDTA (en los alimentos no debe quedar exceso de Na<sub>2</sub>EDTA).
- <sup>17</sup> Como suma de los galatos de dodecilo, de octilo y de propilo. Aceptación temporal (el galato n-octilo no debe usarse en bebidas).

- 18 Como citrato de monoisopropilo.
- 19 Carga alimentaria total de fósforo para el hombre. Debe prestarse atención a la relación inversa con la ingestión de calcio.
- 20 Como ácido L(+)-tartárico.
- 21 Como ácido tioldipropiónico.
- 22 Como  $\alpha$ -tocoferol.
- 23 Como suma de todos los ésteres de glicerol con ácidos grasos y ácidos acético, cítrico, láctico y tartárico, siempre que la ingestión total de ácido tartárico como aditivo alimentario no sobrepase 30 mg/kg.
- 24 Como ácido algínico.
- 25 Se suprime la IDA temporal asignada anteriormente. Véase párrafo 5.4.
- 26 Como ésteres de poliglicerol con ácido palmítico.
- 27 Como total de ésteres de polioxietileno (20) sorbitán.
- 28 Como total de estearatos de polioxietileno (8) y (40).
- 29 Como propilenglicol.
- 30 Como total de ésteres de sorbitán.
- 31 Como suma de todas las celulosas modificadas. La IDA puede sobrepasarse con fines alimentarios, es decir cuando el uso del aditivo tiene principalmente por objeto aprovechar las propiedades no calóricas del mismo.
- 32 Como ácido glutámico, adicional a la ingestión de ácido glutámico no aditivo procedente de los alimentos. La IDA no se aplica a los niños menores de 12 meses.
- 33 Evaluación imposible con los datos facilitados. Se suprime la IDA condicional asignada anteriormente.
- 34 La contribución del alginato de propilenglicol a la ingestión alimentaria total de propilenglicol de todas las fuentes debe incluirse en la IDA para el propilenglicol.

## NUEVOS ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS Y DATOS NECESARIOS O CONVENIENTES

### 1. Antiaglutinantes

*Ferrocianuro de calcio, de potasio y de sodio.* Estudios metabólicos en el hombre.<sup>1</sup> Si estos estudios revelan efectos indeseables, será necesario un estudio de larga duración en una especie animal.

*Silicato de magnesio.* Estudios para poner en claro las lesiones renales observadas en el perro por acción del silicato de magnesio. Estudios de larga duración con talco exento de partículas análogas al asbesto. Un método satisfactorio para determinar partículas análogas al asbesto en talco y silicato de magnesio.<sup>2</sup>

### 2. Sustancias antimicrobianas

*Dióxido de azufre y sulfitos.* Más estudios sobre la mutagenicidad en un sistema de mamíferos. Estudios durante largos períodos en seres humanos.

*Nitritos de potasio y de sodio.* Evaluación completa cuando se disponga de los resultados de las investigaciones en marcha.

*p-hidroxibenzoato de etilo.* Nuevos estudios bioquímicos en seres humanos y en animales.

*p-hidroxibenzoato de metilo.* Más estudios en seres humanos.

### 3. Antioxidantes

*Acido tioldipropiónico y su éster dilaurílico.* Estudios bioquímicos y observaciones en seres humanos. Normas para el éster distearílico.

*Galatos de dodecilo, de octilo y de propilo.* Estudios del efecto de las mezclas de BHA con BHT y con galato de propilo en la reproducción.<sup>2</sup>

*Hidroxianisol butilado.* Estudios del efecto de las mezclas de BHA con BHT y con galato de propilo y de BHA solo en la reproducción.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Solicitados para junio de 1974.

<sup>2</sup> Solicitados para junio de 1976.

*Hidroxitolueno butilado*. Estudios del efecto de las mezclas de BHT con BHA y con galato de propilo en la reproducción.<sup>2</sup>

#### 4. Emulsionantes

*Acido esteaerol-lactilico y sus sales de calcio y de sodio*. Estudios que confirmen que este compuesto lo metaboliza el hombre en el mismo modo que otras especies.

*Esteres de poliglicerol con ácidos grasos*. Estudios bioquímicos debidamente ejecutados con otros miembros de este grupo que no se ajusten a las normas ya establecidas, sobre todo aquellos que contienen ácidos grasos de cadena corta.

*Esteres de sacarosa de ácidos grasos y sacaroglicéridos*. Estudios metabólicos con determinados ésteres de sacarosa representativos. Estudios de dos años de duración con otro éster de sacarosa en una especie de mamífero no roedor.<sup>2</sup>

*Sales amónicas de ácidos fosfatídicos*. Presentación de los resultados del estudio de larga duración con ratas y de los estudios metabólicos con varias especies.<sup>1</sup> Estudios sobre el destino metabólico de estos compuestos en el hombre.

#### 5. Espesantes

*Almidones oxidados*. Resultados de estudios histopatológicos.<sup>1</sup>

*Goma arábica*. Estudios del destino metabólico en el hombre, así como estudios más adecuados en los animales. Estudios de las reacciones alérgicas observadas después de la ingestión en seres humanos.

*Goma de guar*. Resultados del estudio de corta duración que se efectúa actualmente para comprobar la fiabilidad de los estudios anteriores.

*Pectina (amidada)*. Formulación de normas completas.<sup>1</sup>

#### 6. Aditivos alimentarios diversos

*Aceites minerales de calidad alimentaria*. Nuevas investigaciones sobre la aclaración de la significación de los aceites minerales almacenados en el organismo.

*Acido L-glutámico y sus sales de amonio, de calcio, monosódica y de potasio*. Dosis orales, carentes de efectos adversos, de glutamatos en animales recién nacidos. Correlaciones de edad entre los animales de experimentación recién nacidos y los niños. (Se solicita si el uso debe extenderse a los alimentos para niños de pecho.)

*Acido láctico y sus sales*. Estudios metabólicos sobre la utilización de los ácidos D(—) y DL-láctico en los niños de pecho.

<sup>1</sup> Solicitados para junio de 1974.

<sup>2</sup> Solicitados para junio de 1976.