

COMENTARIOS AL ARTÍCULO “FOOD ADDITIVES AND CHILD HEALTH”¹

Dr Javier Morán

Catedrático de Innovación Alimentaria, Director del Instituto Universitario de Innovación Alimentaria, Director de la spin-off San Antonio Technologies, Director de los Cursos de Verano en la UCAM-Universidad Católica San Antonio de Murcia. Profesor Titular (excedente) del Instituto Nacional de Salud Pública de México y Profesor Visitante en la Universidad ISalud de Buenos Aires-Argentina.

EL ARTÍCULO DE “PEDIATRICS”

Según los autores, los propósitos con esta declaración de política y su informe técnico adjunto son revisar y resaltar los problemas emergentes de salud infantil relacionados con el uso de colorantes, aromatizantes y químicos añadidos deliberadamente a los alimentos durante el procesado (aditivos alimentarios directos) y sustancias en los materiales en contacto con alimentos, incluidos adhesivos, tintes, recubrimientos, papel, cartón, plástico y otros polímeros, que pueden contaminar los alimentos como parte del equipo de embalaje o fabricación (aditivos alimentarios indirectos); para hacer recomendaciones razonables que el pediatra pueda ser capaz de adoptar en la orientación proporcionada durante las visitas pediátricas; y proponer reformas urgentemente necesarias para el actual proceso regulatorio de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para aditivos alimentarios.

Los autores señalan que la preocupación por los aditivos alimentarios ha aumentado en las últimas dos décadas, en parte debido a los estudios en los que los autores documentan alteraciones endocrinas y otros efectos adversos para la salud y en algunos casos, la exposición a estos químicos es desproporcionada entre las poblaciones minoritarias y de bajos ingresos. La regulación y supervisión de muchos aditivos alimentarios es inadecuada debido a varios problemas clave en FDA. Los requisitos actuales para una designación “generalmente reconocida como segura” (GRAS) son insuficientes para garantizar la seguridad de los aditivos alimentarios y no contienen protecciones suficientes contra el conflicto de intereses. Además, la FDA no tiene la autoridad adecuada para adquirir datos sobre productos químicos en el mercado o reevaluar su seguridad para la salud humana. Estas son debilidades críticas en el sistema regulatorio actual para los aditivos alimentarios. Los datos sobre los efectos en la salud de los aditivos alimentarios en lactantes y niños son limitados o están ausentes; sin embargo, en general, los lactantes y niños son más vulnerables a las exposiciones químicas.

¹ Trasande L, Shaffer RM, Sathyanarayana S; COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Food Additives and Child Health. Pediatrics. 2018 Aug;142(2).

Finalmente, los autores destacan que se necesita con urgencia un sistema de regulación, que fortalezca o sustituya el proceso de determinación de "generalmente reconocido como seguro" (GRAS), actualizando la base científica del programa de evaluación de seguridad de la FDA, volviendo a probar todos los productos químicos previamente aprobados y etiquetando los aditivos directos con datos de toxicidad limitados o nulos.

La tabla siguiente contiene un resumen de los usos relacionados con los alimentos y las preocupaciones de salud para los compuestos discutidos en el artículo.

Category	Chemical	Food Related Use	Selected Health Concerns
<i>Indirect food additives</i>	<i>Bisphenols</i>	<i>Polycarbonate plastic containers</i>	<i>Endocrine disruption</i>
		<i>Polymeric, epoxy resins in food and beverage cans</i>	<i>Obesogenic activity</i>
			<i>Neurodevelopmental disruption</i>
	<i>Phthalates</i>	<i>Clear plastic food wrap</i>	<i>Endocrine disruption</i>
		<i>Plastic tubing, storage containers used in industrial food production</i>	<i>Obesogenic activity</i>
			<i>Oxidative stress</i>
		<i>Multiple uses in food manufacturing equipment</i>	<i>Cardiotoxicity</i>
	<i>Perfluoroalkyl chemicals (PFCs)</i>	<i>Grease-proof paper and paperboard</i>	<i>Immunosuppression</i>
			<i>Endocrine disruption</i>
			<i>Obesogenic activity</i>
<i>Decreased birth wt</i>			
<i>Perchlorate</i>	<i>Food packaging</i>	<i>Thyroid hormone disruption</i>	

<i>Direct food additives</i>	<i>Artificial Food Colors</i>	<i>Foods</i>	<i>Child behavior and their role in exacerbating attention deficit/hyperactivity disorder symptoms</i>
	<i>Nitrates and nitrites</i>	<i>Direct additive as preservative and color enhancer, especially to meats</i>	<i>Carcinogenicity</i>
			<i>Thyroid hormone disruption</i>

DISRUPTORES ENDOCRINOS

En la década de los 90 se puso de manifiesto la relación entre el incremento de la producción y uso de compuestos químicos, y el aumento de varios trastornos endocrinos en humanos y animales. En 2002, el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas de Naciones Unidas², definió los disruptores endocrinos como “sustancias exógenas o combinaciones de ellas que alteran las funciones del sistema endocrino y, por lo tanto, tienen efectos perjudiciales para la salud de un organismo, su progenie, o poblaciones”. Los disruptores endocrinos interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción o eliminación de hormonas naturales responsables del mantenimiento de la homeóstasis y la regulación de los procesos de desarrollo y, en consecuencia, alteran la concentración y el equilibrio hormonal. Los disruptores endocrinos, aunque pueden tener un origen natural, incluyen una amplia gama de compuestos antropogénicos. 564 sustancias químicas han sido propuestas en la Comisión Europea como sospechosas de disrupción endocrina, aunque finalmente sólo 66 se han incluido en la lista de compuestos prioritarios por tener claras evidencias de actividad disruptiva endocrina. Otras 52 sustancias están bajo revisión por ser potenciales disruptores endocrinos³.

Los efectos de los disruptores endocrinos en los organismos están influenciados por una serie de factores, como la edad de los organismos expuestos, siendo más vulnerables en etapas de desarrollo tempranas; el tiempo de latencia desde la exposición, ya que las consecuencias de la exposición en las etapas tempranas de desarrollo pueden manifestarse en la edad adulta; los efectos aditivos o sinérgicos de los contaminantes; la dinámica dosis-respuesta, ya que bajas dosis de un contaminante pueden tener más efecto que dosis altas; la capacidad de producir efectos transgeneracionales y epigenéticos y la diversidad y complejidad de los mecanismos de acción. Una vez el interior de los organismos, los disruptores endocrinos imitan o antagonizan efectos de hormonas endógenas (estrógenos y andrógenos); alteran el patrón de síntesis y el metabolismo de

² <http://www.who.int/ipcs/es/>

³ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/endocrine-active-substances>

hormonas; modifican los niveles de receptores hormonales; y/o interfieren con las proteínas transportadoras de hormonas.

BISFENOLES

El bisfenol A (BPA) es un producto químico que se utiliza desde hace muchos años como componente para la fabricación de policarbonato y resinas epoxi-fenólicas. Esta sustancia está autorizada actualmente para la fabricación de materiales plásticos mediante el Reglamento (UE) 10/2011⁴.

El policarbonato es un tipo de plástico rígido transparente que se usa tanto para hacer envases de alimentos como otros muchos objetos no relacionados con la alimentación. Por su parte, las resinas epoxi-fenólicas se utilizan en recubrimientos y revestimientos de conservas y depósitos de alimentos y bebidas. También el bisfenol A está presente en otros muchos objetos de uso cotidiano.

Existe mucha confusión a la hora de escribir sobre la presencia de bisfenol A en los alimentos y se tiende a decir que forma parte de muchos materiales en los cuales no se emplea. La mayor parte de los envases plásticos que se usan a diario son de PET (polietilentereftalato), PE (polietileno) y PP (polipropileno) y el bisfenol A NO se utiliza en su fabricación.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) realizó una reevaluación completa del riesgo de bisfenol A, que fue publicada el 21 de enero de 2015⁵, incluyendo toda la investigación realizada sobre un gran número de estudios toxicológicos recopilados de varias partes interesadas. Como resultado, **la EFSA concluyó que el bisfenol A, a dosis altas (más de 100 veces la ingesta diaria tolerable), probablemente podía causar efectos adversos en el riñón y el hígado así como efectos en las glándulas mamarias de los roedores. Sin embargo, el mecanismo de acción que relaciona la exposición y estos efectos no estaba totalmente claro. En tales estudios además, se concluyó que aunque no era probable que el bisfenol A pudiera tener efectos adversos en el sistema reproductivo, nervioso, inmunológico, metabólico y cardiovascular, ni en el desarrollo de cáncer, tampoco podía descartarse definitivamente su relación**

La ingesta diaria tolerable (IDT o TDI en sus siglas en inglés) es la cantidad estimada de una sustancia química que puede ser ingerida diariamente durante la vida sin presentar un riesgo importante para la salud. Se expresa generalmente en miligramos o microgramos (de la sustancia) por kilogramo de peso corporal y por día, ya que se trata de exposiciones repetidas en el tiempo. **El análisis de los estudios presentados a EFSA hasta el momento para la evaluación del riesgo, ha dado como resultado la modificación de la ingesta diaria tolerable que se fijó inicialmente**

⁴ Reglamento (UE) n ° 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011 sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos.

⁵ EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. EFSA Journal 2015;13(1):3978, 23 pp.

para bisfenol A en los alimentos, pasando de 50 microgramos por kilogramo de peso corporal y día a 4 µg/kg pc/día. Para el cálculo del nuevo valor de la TDI se tuvieron en cuenta las incertidumbres que rodean a los efectos potenciales para la salud del bisfenol A. Esta nueva TDI, que es temporal (t-TDI), está pendiente de una nueva reevaluación, en la que se va a considerar el estudio de la U.S National Toxicology Program⁶ y mediante la que EFSA espera poder establecer una Ingesta Diaria Tolerable definitiva.

Por los datos sobre los que trabajó EFSA para elaborar su opinión, sabemos que la exposición a través de la dieta, que es la principal fuente de exposición del consumidor a bisfenol A en todos los grupos de la población y rangos de edad, supone el 78-99% del global. Detrás vendrían el papel térmico, con el 7-15% en todos los grupos de población de más de 3 años de edad, y el polvo, con el 2,1% en niños menores de 3 años. **La exposición alimentaria al bisfenol A es mayor entre los lactantes y niños pequeños (grupo de 0 a 3 años).** Esto es debido a la relación desigual que existe entre peso corporal y consumo de alimentos, es decir, esta franja de edad consume una mayor cantidad de alimentos en relación a su peso corporal. Sin embargo, si bien esto pudiera parecer un claro ejemplo de una elevada exposición, el estudio ha puesto de manifiesto que la exposición alimentaria en los lactantes alimentados con biberón se encuentra muy por debajo de la ingesta máxima tolerable para las estimaciones más desfavorables. Debemos recordar que, por ejemplo, desde el día 1 de junio de 2011, está prohibida en España la comercialización e importación de biberones de policarbonato para lactantes que contengan bisfenol A⁷.

La conclusión general que EFSA reflejó en su opinión de 21 de enero de 2015³ sobre bisfenol A, es que dicha sustancia no planteaba ningún riesgo para la salud humana puesto que los niveles de exposición calculados se encontraban muy por debajo (de 3 a 5 veces) de la ingesta diaria tolerable de 4 µg/kg de peso corporal/día establecida para todos los grupos de edad y poblaciones sensibles, como embarazadas y ancianos. Incluso, los expertos de la EFSA llegaron a la conclusión de que aun considerando todas las posibles fuentes de exposición a bisfenol A (productos alimenticios, juguetes, polvo, cosméticos y papel térmico), no se superaría la ingesta diaria tolerable. Posteriormente, y con motivo de una solicitud remitida en abril de 2016 por el Ministerio de Sanidad, Bienestar y Deporte de Holanda, en octubre de 2016⁸, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria se pronunció sobre el informe publicado por el Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)⁹, en el que se reflejaba un análisis crítico de dos publicaciones francesas que describían los efectos pre y perinatales del bisfenol A en el sistema

⁶ <https://ntp.niehs.nih.gov/results/areas/bpa/index.html>

⁷ Orden PRE/628/2011, de 22 de marzo, por la que se modifica el Anexo II del Real Decreto 866/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la lista de sustancias permitidas para la fabricación de materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con los alimentos y se regulan determinadas condiciones de ensayo.

⁸ <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionLoader?question=EFSA-Q-2016-00301>

⁹ Bakker J, Hakkert BC, Hessel EVS, Luit RJ, Piersma AH, Sijm DTHM, Rietveld AG, van Broekhuizen FA, van Loveren H, Verhoeven JK. Bisphenol A : Part 2. Recommendations for risk management. RIVM Report 2015-0192.

inmune¹⁰¹¹, EFSA concluyó que se habían apreciado limitaciones en la forma en que estos estudios fueron diseñados y llevados a cabo y que además, los datos fueron muy variables como para establecer una nueva TDI para el BPA¹².

La ECHA (Agencia Europea para Sustancias y Preparados Químicos) en su reunión de 17 de junio de 2017, confirmó por unanimidad que el BPA es una sustancia con propiedades de alteración endocrina y con probables efectos graves para la salud humana, generando un nivel de preocupación similar al de las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción (CMR categoría 1A o 1B)¹³.

A la vista de estas informaciones, y con el objetivo principal de aclarar en la medida de lo posible la incertidumbre que ha acompañado al bisfenol A, EFSA redactó un protocolo que sometió a consulta pública¹⁴ y mediante el que se pretendía valorar si las nuevas pruebas científicas, publicadas a partir del año 2013 y no evaluadas previamente por la EFSA, justificaban la ingesta diaria tolerable (t-TDI) temporal de BPA establecida en 4 µg / kg pc por día o si por el contrario propiciarían una nueva modificación de aquella. El citado protocolo, desarrollado por un grupo internacional de trabajo de EFSA que incluye expertos de Dinamarca, Francia, Alemania, Países Bajos, Noruega, Suecia y Suiza así como cuatro científicos independientes nombrados por la EFSA, fue discutido y aprobado en la reunión del Panel de EFSA de noviembre de 2017 y establece el desarrollo del proceso de reevaluación del riesgo de exposición al BPA durante el año 2018¹⁵.

Mientras finaliza la reevaluación, y en aras de garantizar que la exposición al bisfenol A siga siendo inferior a la t-TDI fijada por EFSA y no se ponga en peligro la salud humana, el 14 de febrero de 2018 se publicó en el Diario Oficial de la Unión Europea (DOUE) la medida sobre bisfenol A que modifica el Reglamento (UE) N° 10/2011¹⁶. Esta medida establece un Límite de Migración Específica (LME) de 0,05 mg de bisfenol A por kg de alimento para los materiales y objetos plásticos. Como novedad, este límite también se aplica, aparte de a materiales y objetos plásticos, a los barnices y recubrimientos que puedan contener bisfenol A en su composición

¹⁰ Ménard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S, Harkat C, Gaultier E, Olier M, Garcia-Villar R, Theodorou V, Houdeau E. Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. PLoS One. 2014 Nov 21;9(11):e112752.

¹¹ Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, Moussa L, Sekkal S, Harkat C, Gaultier E, Theodorou V, Houdeau E. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. FASEB J. 2014 Nov;28(11):4893-900.

¹² <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160426-0>

¹³ <https://echa.europa.eu/-/msc-unanimously-agrees-that-bisphenol-a-is-an-endocrine-disruptor>

¹⁴ <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/170630>

¹⁵ EFSA (European Food Safety Authority), Gundert-Remy U, Bodin J, Bosetti C, FitzGerald RE, Hanberg A, Hass U, Hooijmans C, Rooney AA, Rousselle C, van Loveren H, Wölflé D, Barizzone F, Croera C, Putzu C and Castoldi AF, 2017. Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. EFSA supporting publication 2017:EN-1354. 76 pp.

¹⁶ Reglamento (UE) 2018/213 de la Comisión, de 12 de febrero de 2018, sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) n.º 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos.

aunque, no se encuentren incluidos en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) N° 10/2011¹⁷. Además, no se permitirá la migración de BPA desde los barnices o recubrimientos aplicados a materiales y objetos destinados específicamente a entrar en contacto con preparados para lactantes, preparados de continuación, alimentos elaborados a base de cereales, alimentos infantiles, alimentos para usos médicos especiales desarrollados para satisfacer las necesidades nutricionales de los lactantes y niños de corta edad o bebidas a base de leche y productos similares destinados específicamente a niños de corta edad, en el sentido del Reglamento (UE) N° 609/2013¹⁸. Finalmente y según las pautas establecidas en el mencionado protocolo, el 9 de marzo de 2018, EFSA ha emitido un call for data para recoger la información y documentación generada estos años en relación a datos toxicológicos y de toxicocinética de bisfenol A¹⁹.

Dado que en diciembre de 2016, la Comisión Europea decidió restringir el uso de bisfenol A en el papel térmico en la Unión Europea (prohibición que será efectiva en el año 2020) se están buscando alternativas como el bisfenol S.

La polémica sigue vigente pues se acaba de publicar en 2018²⁰ un artículo sobre los efectos tóxicos del bisfenol S que ha demostrado que el bisfenol S también puede comportarse como disruptor endocrino alterando la actividad transcripcional de ciertos genes relacionados con rutas hormonales en invertebrados. Los científicos evaluaron los efectos del bisfenol S sobre la actividad transcripcional de catorce genes relacionados con la ruta hormonal de la ecdisona (que juega un papel crucial en el desarrollo y la metamorfosis de insectos), los mecanismos de estrés celular y biotransformación (encargados de desarrollar respuestas adaptativas del organismo ante la exposición a tóxicos) y la biogénesis ribosómica (esencial para la síntesis de proteínas y el mantenimiento de la homeostasis). Se emplearon para ello larvas del mosquito *Chironomus riparius*, una especie ampliamente utilizada a nivel internacional en estudios de Toxicología ambiental y de gran relevancia a nivel ecológico por representar una parte importante de la base de la cadena trófica, especialmente en ecosistemas acuáticos. Los investigadores evaluaron un rango de concentraciones en el que las dosis más bajas de bisfenol S se correspondían con dosis detectadas en escenarios de exposición reales. Los resultados, obtenidos por primera vez en invertebrados, demuestran que el bisfenol S es capaz de alterar la actividad transcripcional de genes relacionados con rutas metabólicas y hormonales de gran importancia en el desarrollo y la supervivencia de estos organismos, incluso a las concentraciones más bajas analizadas. Entre las alteraciones detectadas, aquellas que afectan a los genes de la ruta hormonal de la ecdisona podrían resultar las más relevantes, pues demuestran la capacidad

¹⁷ Reglamento (UE) 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos.

¹⁸ Reglamento (UE) n° 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de junio de 2013, relativo a los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad, los alimentos para usos médicos especiales y los sustitutivos de la dieta completa para el control de peso y por el que se derogan la Directiva 92/52/CEE del Consejo, las Directivas 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE y 2006/141/CE de la Comisión, la Directiva 2009/39/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y los Reglamentos (CE) n° 41/2009 y (CE) n° 953/2009 de la Comisión.

¹⁹ <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/engage/180309.pdf>

²⁰ Herrero O, Aquilino M, Sánchez-Argüello P, Planelló R (2018) The BPA-substitute bisphenol S alters the transcription of genes related to endocrine, stress response and biotransformation pathways in the aquatic midge *Chironomus riparius* (Diptera, Chironomidae). *PLoS ONE* 13(2):e0193387.

de este compuesto para actuar como un disruptor endocrino, o alterador hormonal. Durante la investigación se llevaron a cabo exposiciones de corta duración (24 horas) y se valoraron únicamente los efectos moleculares. A pesar de ello, los resultados podrían servir para arrojar luz sobre trabajos futuros donde se valoren parámetros fisiológicos o relacionados con el ciclo de vida de estos organismos (desarrollo, reproducción, fertilidad, etc.), que en última instancia puedan afectar a la salud de sus poblaciones y condicionar el equilibrio de los ecosistemas. En cuanto a los riesgos para la salud humana y ambiental derivados de la exposición al bisfenol S, todavía son necesarios más estudios para determinar sus efectos a distintos niveles y cómo actúa en las diferentes especies. **Sin embargo, dada su similitud estructural con el bisfenol A y atendiendo a los efectos nocivos descritos para este último en experimentos similares, la recomendación de los autores es cuando menos tomar con cautela el uso de estas sustancias químicas alternativas.**

FTALATOS

Químicamente, los ftalatos son diésteres sintéticos del ácido dialquil ftálico o alquil aril ésteres del ácido 1,2 bencenodicarboxílico y se pueden agrupar en función de su peso molecular. Los de bajo peso molecular son el dimetilftalato (DMP), el dietilftalato (EDP) y el dibutifthalato (DBP), y los de alto peso molecular son el dietil hexil ftalato (DEHP), el diisononil ftalato (DINP), el didisododecil ftalato (DIDP) y el benzil butil ftalato (BBzP). Todos ellos se utilizan como plastificantes. Los de bajo peso molecular se utilizan principalmente en cosméticos y productos de cuidado personal, mientras que los de alto peso molecular se asocian más con lo que comúnmente denominamos plásticos, principalmente el PVC (policloruro de vinilo). **Producidos en grandes cantidades desde los años 30, prácticamente todos los productos de consumo industrial contienen ftalatos o trazas de ellos. Se encuentran tanto en pinturas y solventes industriales como en juguetes, productos de cuidado personal y equipamientos médicos.**

Los ftalatos se caracterizan por no estar unidos covalentemente a la matriz del polímero, por lo que resultan muy fáciles de extraer y son cedidos fácilmente, contaminando desde la comida a prácticamente todos los entornos cerrados. Se ingieren con la dieta, vía inhalada, vía dérmica, vía transplacentaria, durante la lactancia y por contacto directo de los dispositivos médicos con los fluidos biológicos.

Las ventajas del PVC son la estabilidad química, la biocompatibilidad, la claridad, la transparencia, la flexibilidad, la duración, la resistencia química, la resistencia mecánica, la facilidad para la esterilización y el bajo coste. El plastificante más frecuentemente utilizado es el DEHP, que da al PVC flexibilidad, fuerza, claridad óptica y resistencia a la variación de un amplio margen de temperaturas. El PVC puede contener entre el 20% y el 40% de DEHP en peso. Una vez en el organismo, los ftalatos tienen una vida media corta y se metabolizan rápidamente en dos fases. En la primera, los diésteres de ftalato se hidrolizan a sus formas de monoéster (forma utilizada para la monitorización de la exposición) y otros metabolitos a través de una gran variedad de conversiones enzimáticas. En la segunda fase, los monoésteres conjugados se excretan en la orina. **La presencia de ftalatos en orina es generalizada, siendo el metabolito más importante el mono(2-etilhexil)ftalato (MEHP), que se piensa que es responsable de la mayor parte de la toxicidad del DEHP.**

DEHP y MEHP son tóxicos tanto testiculares como ováricos y afectan a la reproducción. Pueden producir alteraciones morfológicas gonadales y/o alteraciones funcionales en ambos sexos. Tienen efecto antiandrogénico y estrogénico en el periodo perinatal. Inhiben directamente la síntesis de testosterona en las células de Leydig y también pueden interferir con la expresión génica de los reguladores del colesterol y la homeostasis de los lípidos o las señales de insulina disminuyendo la síntesis de testosterona. En ratones machos, los estudios experimentales muestran una sutil toxicidad en la reproducción con alteraciones confirmadas por diversos estudios en humanos. Estos síntomas se conocen como el “síndrome del ftalato”. Se aprecian signos de feminización, siendo la reducción de la distancia anogenital la primera indicación de una desmasculinización general. Criptorquidia e hypospadias, bajo tamaño de pene y testículos y ginecomastia en la pubertad son otros de los signos, así como una disminución de la calidad del esperma relacionada con una alteración de las mitocondrias testiculares por el estrés oxidativo que induce la apoptosis de los espermatozoides causando la atrofia orgánica. Algunos estudios los relacionan con cáncer testicular. La toxicidad ovárica se manifiesta más tarde en forma de endometriosis o pubertad precoz. Los estudios in vivo demuestran que las concentraciones urinarias maternas de metabolitos de ftalato se asocian con una edad gestacional más corta y fetos con menor distancia anogenital. La concentración de ftalatos en leche materna y el ratio de LH/esteroles libres en los niños amamantados indican un posible efecto adverso en las células de Leydig o en el eje pituitario-gonadal. La menor movilidad de los espermatozoides, que llega a citotoxicidad en incubación prolongada (96 horas), se ha corroborado en estudios epidemiológicos que correlacionan la exposición a ftalatos y la baja concentración y motilidad del esperma.

Además de los problemas de desarrollo y reproductivos, se incrementa la preocupación por los problemas metabólicos ligados a los disruptores endocrinos. Se clasifican como obesógenos porque pueden alterar críticamente las vías de la adipogénesis, el metabolismo lipídico o el balance energético, pudiendo iniciar una exacerbación de la obesidad. En humanos la concentración de algunos metabolitos de los ftalatos correlaciona positivamente con la obesidad abdominal. Sobre la inmunidad, inducen la inflamación e inhiben su resolución favoreciendo el estrés oxidativo. Afectan al desarrollo pulmonar. El alargamiento de los espacios aéreos terminales junto con una reducción del número de espacios y de la superficie total disponible para el intercambio gaseoso, observado en ratones, se asemeja a la displasia broncopulmonar de neonatos pretérmino. Por otra parte, cada vez son más los estudios que relacionan la exposición a ftalatos con lesiones conducentes a asma. Se relacionan con alteraciones gastrointestinales. Se les atribuye algún papel en la enterocolitis necrotizante ya que en conejos, tras tres semanas de exposición, se observaron fibrosis, necrosis celular, proliferación de ducto biliar y otras alteraciones características de estrés oxidativo. En cuanto a la toxicidad hepática, se postula que el DEHP y algunos compuestos de estructuras similares aumentan el estrés oxidativo como la peroxidación lipídica. En ratones se ha observado tanto un agrandamiento del hígado acompañado de la alteración de las enzimas hepáticas como la aparición de cáncer hepático relacionado con el estrés oxidativo mediado por H₂O₂. Por otra parte, la alteración directa de actividades enzimáticas del metabolismo hepático puede resultar en un aumento de la toxicidad de agentes tóxicos endógenos y exógenos como fármacos. En monos, ya que compiten por el sistema de excreción, se ha visto una reducción en la excreción canalicular de bilirrubina y, por lo tanto, una asociación con la colestasis. En relación con las alteraciones neurológicas, en ratones se

observa una reducción de la inervación y de la densidad de las células neuronales en regiones específicas del hipocampo. Y finalmente, el último sistema afectado es el oftalmológico, ya que en la experimentación con ratas preñadas se observó que los fetos mostraban alteraciones en el desarrollo vascular que compartían características con la retinopatía de los prematuros.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) acepta la carcinogenicidad del DEHP en animales de experimentación y desde 2008 clasifica el DEHP como “posiblemente cancerígeno para seres humanos” (grupo 2B). En cuanto a la reproducción, el DEHP se clasifica en la categoría 1B para toxicidad reproductiva²¹.

El rango de la carga corporal proveniente de todas las fuentes, excluyendo exposición ocupacional, se estima en 1-30 µg/kg/d, aunque recientes investigaciones en biomonitorización sugieren que la exposición mediana actual es de 2-5 µg/kg/día²². El valor de ingesta diaria tolerable (TDI) de DEHP se ha fijado en 48 µg/kg/d, basado en el NOAEL (nivel de efectos adversos no observados) de toxicidad reproductiva en ratas (4,8 mg/kg/d con el factor de corrección 100)²³. El TDI es un valor establecido considerando una exposición continua, pero la exposición a través de dispositivos médicos es transitoria y puede llegar a ser puntualmente muy elevada como ocurre en los neonatos prematuros en unidades de cuidados intensivos¹⁹. La Directiva europea 2007/47/EC²⁴, efectiva desde marzo de 2010, regula la utilización de dispositivos médicos que contienen ftalatos. Por su parte, en julio de 2015 Francia emitió una prohibición que obliga a que el material sanitario utilizado en neonatos, pediatría y unidades de maternidad no contenga DEHP²⁵.

El pasado 16 de abril de 2018 se publica el Reglamento (UE) 2018/669²⁶ de la Comisión que modifica, a efectos de su adaptación al progreso científico y técnico, el Reglamento (CE) 1272/2008²⁷ del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de

²¹ Testai E, Hartemann P, Rastogi SC, et al. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). Regul Toxicol Pharmacol 2016;76:209-10.

²² Testai E, Hartemann P, Rastogi SC, et al. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). Regul Toxicol Pharmacol 2016;76:209-10.

²³ Mallow EB, Fox MA. Phthalates and critically ill neonates: device-related exposures and non-endocrine toxic risks. J Perinatol 2014;34(12):892-7.

²⁴ Directiva 2007/47/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de septiembre de 2007, por la que se modifica la Directiva 90/385/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos, la Directiva 93/42/CEE del Consejo relativa a los productos sanitarios y la Directiva 98/8/CE relativa a la comercialización de biocidas.

²⁵ Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A (1). JORF n°0300 du 26 décembre 2012 page 20395.

²⁶ Reglamento (UE) 2018/669 de la Comisión, de 16 de abril de 2018, que modifica, a efectos de su adaptación al progreso científico y técnico, el Reglamento (CE) N.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.

²⁷ Reglamento (CE) n o 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008 , sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n o 1907/2006.

sustancias y mezclas y un día después se publicó la Decisión de Ejecución (UE) 2018/636²⁸ que identifica al ftalato de dicitclohexilo (DCHP) como sustancia “extremadamente preocupante”.

PERFLUORADOS (PFC)

Los compuestos perfluorados (PFCs), son un grupo de sustancias químicas con una cadena hidrofóbica lineal de carbonos completamente fluorados, unida a diversos grupos hidrofílicos. Entre los compuestos perfluorados, los más dañinos son el PFOS (sulfonato de perfluorooctano) y el PFOA (Ácido perfluorooctanoico). Los PFCs son una clase de moléculas orgánicas que se utilizan ampliamente en la industria y los productos de consumo, incluidos los repelentes al aceite y al agua, los revestimientos para utensilios de cocina, las alfombras y los textiles. Los PFCs poseen propiedades físico-químicas únicas debido a sus estructuras anfifílicas y a sus fuertes enlaces carbono-flúor. Su estabilidad química y térmica se debe principalmente a los fuertes enlaces carbomno-flúor, lo que los hace no reactivos. Por lo tanto, los PFC de cadena larga no son biodegradables y se bioacumulan en el medio ambiente. Se han encontrado PFC en humanos y en el medio ambiente global y su toxicidad, destino ambiental y fuentes de exposición humana han sido uno de los principales temas de investigación.

En la actualidad se describen 23 PFCs, que incluyen el ácido perfluorooctanoico (PFOA) y el sulfonato de perfluorooctano (PFOS), que son las formas predominantes en muestras humanas y ambientales. Sin embargo, la estabilidad que hace que los PFC sean deseables para uso comercial, también implica que son contaminantes ambientales debido a su resistencia a varios modos de degradación. Circulan ligados a la albúmina en el suero, lo que facilita su detección en sangre humana como indicación de exposición a largo plazo. Se han encontrado varios compuestos de PFC en suero humano, fuido seminal, leche materna e incluso en el cordón umbilical, lo que sugiere una exposición de por vida a los PFC en humanos, desde las etapas fetales hasta la vida adulta. Además, se han detectado algunos PFC en tejidos de pulmón, tiroides, gónadas, tejido adiposo, páncreas, músculos esqueléticos y cerebro.

Además de su persistencia, se ha demostrado que el PFOA y el PFOS tienen graves consecuencias para la salud, como la mortalidad neonatal, la neurotoxicidad y la inmunotoxicidad: Los PFC actúan como disruptores endocrinos en el feto y en los recién nacidos, provocando defectos de desarrollo. De hecho, se ha demostrado que actúan como moléculas similares a las estrogénicas al interferir en la señalización de las hormonas tiroideas y sexuales. **Esto ha dado lugar a una reglamentación estricta del uso de PFOA y PFOS en procesos industriales, ya que los compuestos se añadieron al anexo B del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes²⁹** al ser un tema importante de

²⁸ Decisión de Ejecución (UE) 2018/636 de la Comisión, de 17 de abril de 2018, relativa a la identificación del ftalato de dicitclohexilo (DCHP) como sustancia extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letras c) y f), del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo [notificada con el número C(2018) 2167].

²⁹ <https://www.un.org/ldcportal/stockholm-convention-on-persistent-organic-pollutants-pops/>

investigación con respecto a su toxicidad, destino ambiental y fuentes de exposición humana, ya que se ha demostrado que provocan graves consecuencias para la salud, como la mortalidad neonatal, neurotoxicidad e inmunotoxicidad. **Además, debido a la presencia ambiental generalizada de estos productos químicos, junto con su capacidad para cruzar la barrera placentaria, la exposición del feto a estos compuestos es inevitable.**

El ion perclorato (ClO_4^-) es muy estable en agua y sus sales son altamente solubles en agua. El perclorato se produce de forma natural en el medio ambiente, en depósitos de nitrato y potasa, y puede formarse en la atmósfera y precipitarse al suelo y al agua subterránea. También ocurre como un contaminante ambiental derivado del uso de fertilizantes de nitrato y de la fabricación, uso y eliminación del perclorato de amonio utilizado en numerosos procesos industriales. El perclorato también se puede formar durante la degradación del hipoclorito de sodio utilizado para desinfectar el agua y puede contaminar el suministro de agua. El agua, el suelo y los fertilizantes se consideran fuentes potenciales de contaminación por perclorato en los alimentos.

Después de los hallazgos iniciales del perclorato en frutas y verduras producidas en la Unión Europea, un monitoreo más exhaustivo indicó que la presencia de perclorato en frutas y verduras está más extendida de lo que inicialmente se esperaba. A partir de las investigaciones, se proporcionó evidencia de que el uso de ciertos fertilizantes que contienen altos niveles de perclorato es un importante contribuyente a la presencia de perclorato en frutas y verduras. Sin embargo, otras fuentes también pueden contribuir a la presencia. Se necesitan más investigaciones para tener una mejor visión de las diferentes fuentes de contaminación de los alimentos, en particular las frutas y las verduras, con el perclorato. El enfoque de aplicación no armonizado en lo que respecta a la presencia de perclorato en los alimentos, en particular las frutas y hortalizas, ha causado cierta tensión en el mercado por lo que en 2013 se acordó un enfoque de ejecución provisional común para los intercambios dentro de la Unión Europea en el Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y de Sanidad Animal el 16 de julio de 2013. Cabe señalar que los niveles acordados son aplicables a la parte comestible del alimento en cuestión.

El 30 de septiembre de 2014, la EFSA adoptó un dictamen científico sobre perclorato³⁰ y sobre la base de su opinión se han reconsiderado los valores como referencia para el comercio intracomunitario, teniendo en cuenta los datos de ocurrencia reciente y aplicando el principio de que estos niveles deben establecerse tan bajos como sea razonablemente posible aplicando buenas prácticas. EFSA estableció una ingesta diaria tolerable de $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal y día, basado en la inhibición de la captación de yodo por la tiroides en adultos sanos. **Se ha llegado a la conclusión de que una exposición de carácter crónico al perclorato presente en los alimentos puede afectar a la población, en especial los grupos más jóvenes que presenten una carencia de yodo leve o moderada. Incluso es posible que una exposición de corta duración al perclorato sea preocupante en el caso de los lactantes alimentados con leche materna y de los niños de corta edad con baja ingesta de yodo.** Estos niveles fueron aprobados por una gran mayoría de las delegaciones en el Comité Permanente de Vegetales, Animales, Alimentos y Piensos el 10 de marzo de 2015 y se actualizaron en la reunión del Comité Permanente el 23 de junio de 2015. Estos niveles se aplican desde el 16 de marzo de 2015

³⁰ EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2014. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables. EFSA Journal 2014;12(10):3869, 117 pp.

(excepto los niveles para las infusiones de hierbas y frutas que se aplican desde el 1 de julio de 2015) y los niveles acordados en el Comité el 16 de julio de 2013 ya no son válidos³¹.

El 29 de abril de 2015, se aprobó la Recomendación de la Comisión 2015/682 (UE)³² sobre el control del perclorato en los alimentos y en años posteriores, se considerarán los niveles máximos de perclorato en alimentos basados en el resultado científico y en los datos de seguimiento generados en la ejecución de la Recomendación de la Comisión (y otros datos de seguimiento recientes, es decir, datos generados después del 1 de septiembre de 2013). La futura exigencia legal probablemente se integrará en el Reglamento 1881/2006³³ sobre contaminantes en los productos alimenticios.

En 2017, EFSA³⁴ llevó a cabo una evaluación de la exposición humana al perclorato teniendo en cuenta los datos de presencia en la base de datos de la EFSA de muestras tomadas después del 1 de septiembre de 2013. Se disponía de un conjunto de datos de 18.217 resultados analíticos proporcionados por organizaciones gubernamentales de 16 países europeos. También proporcionaron algunos datos los explotadores de empresas alimentarias. Varios grupos de alimentos estaban representados en el conjunto de datos. Se encontraron valores relativamente altos de la media de la presencia de límites medios en los productos secos, como "té y hierbas para infusión" (324 µg/kg) y "hierbas, especias y condimentos" (63 µg/kg), y en algunas hortalizas frescas, como "rábanos" (117 µg/kg), "ensalada de rúcula, rúcula" (75 µg/kg) y "espinacas (frescas)" (132 µg/kg). La media y P95 de exposición al perclorato a través de encuestas dietéticas se estimaron utilizando escenarios crónicos y a corto plazo en diferentes grupos de población. En el escenario crónico, los lactantes, niños pequeños y otros niños mostraron una exposición en el rango (límite mínimo inferior (LB) - límite máximo superior (UB)) de 0,04 a 0,61 µg/kg de peso corporal (pc) por día, mientras que en los grupos de población de mayor edad, el rango fue de 0.04-0.19 µg/kg de peso corporal por día; de manera similar, en los grupos de población joven, el rango de exposición crónica de P95 fue de 0.09-1.0 µg/kg de peso corporal por día, mientras que en los grupos de población de mayor edad, fue de 0.07-0.34 µg/kg de peso corporal por día. **Se observó que los productos vegetales y hortícolas, la leche y los productos lácteos y la fruta y los productos derivados contribuían de manera importante a la exposición de todos los grupos de población.** Otros grupos de alimentos eran pertinentes para grupos de población específicos. **La exposición media a corto plazo de lactantes, niños pequeños y otros niños se situó en el rango de 0,40 a 2,3 µg/kg de peso corporal por día, mientras que en los grupos de población de mayor edad, el rango fue de 0,26 a 1,3 µg/kg de peso corporal por día; de manera similar, en los grupos de población jóvenes, el rango de exposición a corto plazo de P95 fue de 0,94 a 6,5 µg/kg de peso corporal por día, mientras que en los grupos de población de mayor edad, el rango fue de 0,67 a 3,6 µg/kg de peso corporal por día.**

³¹ Statement as regards the presence of perchlorate in food endorsed by the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed on 10 March 2015, updated on 23 June 2015.

³² Commission Recommendation (EU) 2015/682 of 29 April 2015 on the monitoring of the presence of perchlorate in food.

³³ Reglamento (CE) n o 1881/2006 de la Comisión, de 19 de diciembre de 2006 , por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios.

³⁴ EFSA (European Food Safety Authority), Arcella D, Binaglia M and Vernazza F, 2017. Scientific Opinion on the dietary exposure assessment to perchlorate in the European population. EFSA Journal 2017;15(10):5043, 24 pp.

El 15 de febrero de 2018 el Instituto Federal Alemán de Evaluación del Riesgo (BfR) publica una opinión³⁵ que coincide con la evaluación toxicológica del perclorato de la EFSA. Como el perclorato no está cubierto por el Reglamento (CE) N° 396/2005³⁶, hasta ahora no se han establecido límites máximos de residuos en los alimentos. **Los niveles de perclorato en los alimentos deben mantenerse lo más bajos posible y deben seguir el principio ALARA (tan bajo como sea razonablemente posible). El BfR recomienda que se hagan esfuerzos para reducir la entrada de perclorato en la cadena alimentaria y, por lo tanto, la exposición de los consumidores. Sin embargo, los consumidores no deberían cambiar fundamentalmente sus hábitos alimentarios, ya que los beneficios para la salud de las frutas y hortalizas siguen siendo indiscutibles.**

COLORANTES ARTIFICIALES

El Reglamento de la Unión Europea sobre aditivos alimentarios³⁷ los define como “toda sustancia que normalmente no se consume como alimento en sí misma ni se use como ingrediente característico de los alimentos, tenga o no valor nutritivo, y cuya adición intencionada -con un propósito tecnológico- a un alimento durante su fabricación, transformación, preparación, tratamiento, envasado, transporte o almacenamiento tenga por efecto, o quepa razonablemente prever que tenga por efecto, que el propio aditivo o sus subproductos se conviertan directa o indirectamente en un componente del alimento”. Específicamente para los colorantes, el Reglamento establece que un aditivo alimentario puede incluirse dentro de la clase funcional de los colorantes únicamente si sirve a uno o varios de los siguientes fines: a) devolver la apariencia original a un alimento cuyo color se haya visto afectado por la transformación, el almacenamiento, el envasado y la distribución, pudiendo haber quedado mermado su atractivo visual; b) aumentar el atractivo visual de los alimentos; c) dar color a un alimento que, de otro modo, sea incoloro. Además podrá servir a uno o varios de los fines enunciados en el artículo 6, apartado 2 del Reglamento para los aditivos en general.

Los colorantes son el grupo de aditivos más estudiado y sometido a análisis de seguridad. Son revisados periódicamente, lo cual ha desembocado en que muchas sustancias colorantes hayan sido prohibidas para uso alimentario por su toxicidad o por sus efectos perjudiciales para la salud. En experimentos con animales se ha visto que algunos eran cancerígenos, potencialmente genotóxicos, otros podían producir reacciones alérgicas, como la tartracina o el amarillo ocaso provocan reacciones pseudoalérgicas, sobre todo en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico. Otras veces se han producido síntomas como erupciones cutáneas, asma, congestión nasal y urticaria pero raramente han dado verdaderas reacciones alérgicas mediadas por IgE.

También se ha relacionado a los aditivos alimentarios, y los colorantes en particular, con el origen de la hiperactividad en los niños. Estos son el grupo de la población más expuesto a los aditivos alimentarios, debido a su bajo peso corporal y al mayor consumo de alimentos, bebidas y productos

³⁵ The entry of perchlorate into the food chain should be reduced Updated. BfR Opinion No 006/2018 of 15 February 2018.

³⁶ Reglamento (CE) n° 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de febrero de 2005 relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal y que modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo.

³⁷ Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios.

coloreados. La idea de que los colorantes fueran la causa de la hiperactividad en los niños genera gran interés y bastante controversia. **El Dr. Benjamin Feingold en los años 70 observó que a medida que se producían cambios en los hábitos alimentarios (aumento del consumo de alimentos industriales, dietas rápidas, mayor empleo de aditivos en los alimentos, conservantes, bebidas azucaradas, zumos envasados, etc.) aumentaba el número de niños que sufrían problemas de comportamiento.** Estableció relación entre el desarrollo de la industria alimentaria después de la II Guerra Mundial y en los años 60 y el aumento del número de niños con trastornos del aprendizaje³⁸. Posteriormente se han seguido realizando numerosos estudios para comprobar la asociación entre colorantes e hiperactividad, por parte de grupos de investigación y por agencias para la seguridad de los alimentos.

Los colorantes azoicos se caracterizan por presentar en su molécula un grupo azo (-N=N-) que tiene unido un anillo aromático en cada extremo. El grupo azo tiene 6 electrones "móviles" a su vez deslocalizados con los anillos aromáticos adyacentes. Un aumento en el número de grupos azo desplaza el color a tonos más oscuros, verdes, azules y negros. Los colorantes no se nombran por su nombre químico, sino que se identifican por el número CAS (Chemical Abstracts Service), el número EINECS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances), el Índice de Colores (Colour Index) y el código E. La letra E significa que está aprobado en la Unión Europea. Los colorantes artificiales deben reunir una serie de requisitos para poder ser utilizados en la industria alimentaria: ser inocuos, hidrosolubles, de fácil incorporación al producto, estables frente a la luz y al calor, indiferentes a cambios en el pH y a la presencia de agentes oxidantes/reductores, económicos, constituir una especie química definida y pura, poseer una buena capacidad de tinción y no aportar olores ni sabores desagradables. También, como aditivos que son, deben tener un propósito útil demostrado. Lo ideal es que no se absorban por vía intestinal, no se metabolicen y que se eliminen por completo e inalterados. Los colorantes azoicos autorizados actualmente para uso alimentario son todos muy polares y solubles en agua, debido a la presencia de grupos sulfónicos y no se absorben.

La legislación para los colorantes es muy exigente ya que debe garantizar su seguridad para ser utilizados en la industria alimentaria. En la Unión Europea solo se pueden utilizar los aditivos que figuran el anexo II del Reglamento (CE) N° 1333/2008, modificado en parte en el Reglamento N° 1129/2011³⁹ sobre aditivos alimentarios. Además de figurar en la lista de los autorizados en general también tienen que estar autorizados para el alimento concreto al que se vayan a añadir.

La hiperactividad y el déficit de atención presenta una elevada frecuencia (3-5 % de niños en edad escolar), cronicidad y gravedad, pudiendo dar lugar a importantes repercusiones en la vida adulta, con fracaso laboral, familiar y social. Los pacientes manifiestan síntomas a partir de los tres años de edad, pero el cuadro se hace especialmente notable y diverso a partir de los seis años. Aunque tradicionalmente se ha relacionado con la infancia y la adolescencia, en la actualidad se define el TDAH como un trastorno crónico sintomáticamente evolutivo.

³⁸ Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. Am J Nurs. 1975 May;75(5):797-803.

³⁹ Reglamento (UE) N° 1129/2011 de la Comisión, de 11 de noviembre de 2011, por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión.

La teoría de Feingold basada en que “la hiperactividad puede desencadenarse por los aditivos sintéticos, especialmente los colorantes, aromatizantes y los conservantes BHA, BHT y también por un grupo de alimentos que contienen salicilato de forma natural, siendo una respuesta inmunológica, no alérgica” había quedado olvidada hasta que un grupo de Southampton retomó el tema.

En la Universidad de Southampton, el equipo liderado por McCann realizó en 2007⁴⁰ un estudio que ha marcado un hito en la determinación de si la ingesta de colorantes azoicos provoca hiperactividad en los niños. El estudio se hizo con niños asistentes a centros de preescolar (3 años, N=153) o a colegios de edad infantil (8-9 años, N=144). Los niños no estaban clínicamente diagnosticados ni en tratamiento por TDAH, sino que se habían seleccionado de manera epidemiológica, de modo que los clasificaron en hiperactivos o no según una puntuación en una escala. No hubo más criterios de selección, solo la edad y la asistencia a los centros educativos. Para evaluar la gravedad se llevó a cabo un ensayo doble ciego con un placebo y una mezcla de colorantes a diferentes concentraciones. Lo que se pretendía medir era la “hiperactividad, como un conjunto de sobreactividad, falta de atención e impulsividad”. Los autores reconocían que no era una medida del TDAH ya que ningún niño estaba clínicamente diagnosticado como tal. La hiperactividad era medida por los padres, profesores y psicólogos mediante observación del rendimiento en las tareas. Puntuaban los 18 síntomas del TDAH del Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition (DSM-IV) no solo los síntomas hiperactivos. Para valorar al grupo de 8-9 años se utilizó además el Conners Continuous Performance Test. Otorgaban unos valores con los que obtenían un índice de hiperactividad global (GHA). Cifras más altas de GHA indican mayor hiperactividad. La puntuación z de dicho índice GHA se calculaba según la fórmula: Puntuación z = Índice GHA – media del índice GHA basal dividido por Desviación estándar basal. Después comparaban la diferencia de medias estimadas del GHA en los periodos de ingesta de mezcla o de ingesta de placebo. Todos los niños recibieron una dieta de eliminación sin colorantes ni conservantes durante 2 semanas. Pasado este tiempo se les provocaba posible reacción incorporando una bebida (normalmente zumo de frutas) en la que se había disuelto una mezcla de colorantes (amarillo ocaso (E-110), tartrazina (E-102), carmoisina (E-122), ponceau 4R (E-124), amarillo de quinoleína (E-104) o rojo allura AC (E-129) y 45 mg de benzoato sódico. Se utilizaron dos mezclas (A y B) a distintas dosis, además del placebo. Para los niños de 3 años, la mezcla A contenía: 5 mg amarillo ocaso (E-110), 7,5 mg tartrazina (E-102), 2,5 mg carmoisina (E-122), y 5 mg ponceau 4R (E-124), además de 45 mg de benzoato de sodio; mientras que la mezcla B llevaba 7,5 mg de cada uno de los colorantes amarillo ocaso (E-110), carmoisina (E-122), amarillo de quinoleína (E-104) y rojo allura AC (E-129) y 45 mg de benzoato de sodio. En total, la mezcla A contenía 20 mg de colorantes y la mezcla B 30 mg. Para los niños de 8-9 años, su mezcla A era la “A” de los preescolares multiplicada por 1,25 y la B era la “B” de los preescolares multiplicada por 2,08, con lo que consumían 25 mg y 62 mg, respectivamente, de colorante. Todos los pacientes recibían de forma aleatoria en diferentes semanas el placebo, o la mezcla A o B convenientemente enmascarada. Además se administraba una semana de lavado con placebo entre la administración del placebo o de las mezclas (que se habían administrado aleatoriamente), independientemente de si se había administrado placebo o mezcla A o B. Se registraba la dieta para detectar fallos en el

⁴⁰ McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behavior in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1560–1567.

cumplimiento de la dieta o ingresos extra de aditivos alimentarios. Se vio una reducción significativa de la conducta hiperactiva durante la fase en la que no se consumía colorante y un aumento durante su consumo. Los niños respondían a la mezcla A con una puntuación de hiperactividad significativamente mayor que al placebo pero, sin embargo, no respondían a la mezcla B. Cuando los niños tomaban al menos el 85% del zumo, los resultados eran idénticos: respondían con más hiperactividad a la mezcla A frente al placebo que a la mezcla B. Sin embargo, no se existía relación de la mezcla con el TDAH medido por la puntuación del GHA, por lo que el efecto perjudicial era igual para todos los niños. Al contrario que con la población de 3 años, los niños mayores no respondían a la mezcla A pero sí a la B. Se vio que la mezcla A no tenía efecto sobre el índice de hiperactividad global frente al placebo, pero la mezcla B sí, y cuando los niños ingerían al menos el 85% del contenido, las dos mezclas presentaban un efecto significativo, lo que era desconcertante. En los dos estudios se muestra un efecto significativamente pequeño para todos los niños de la población en general, no solo en los que cumplen los criterios de hiperactividad del DSM-IV, y la hiperactividad puede ser debida o no al TDAH. **El estudio de McCann concluye que la exposición a dos mezclas de 4 colores sintéticos más el conservante benzoato sódico en la dieta incrementó la hiperactividad en los niños de 3 años y en los de 8-9 de la población en general. Se produce cierta respuesta a los colorantes manifestada como aumento de la puntuación en el índice de hiperactividad global observado. Sin embargo, la respuesta es baja y no significativa, y parece la normal en los niños de esas edades.**

A raíz del estudio de McCann, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) a través de su Panel sobre Aditivos Alimentarios (ANS) emite un informe⁴¹ en el que estudia exhaustivamente el ensayo de McCann: las dosis, las tablas, los resultados..., y lo desmenuza totalmente desde el punto de vista informático y dietético. Además de analizar el ensayo de McCann, la EFSA también recalcula los índices de hiperactividad global. **Tras su análisis, el Panel concluyó que el estudio de McCann proporciona cierta evidencia de que las dos mezclas distintas de colorantes sintéticos y benzoato sódico empleadas tienen un efecto pequeño y estadísticamente significativo sobre la actividad y la atención en algunos niños seleccionados de la población general, excluyendo niños medicados para el TDAH, aunque estos efectos no se observaban en todos los niños de ambos grupos de edad y además eran inconsistentes para las dos mezclas utilizadas.** También destacó que los padres puntuaban la conducta de sus hijos con valores mayores que los maestros y profesionales independientes, ya que estaban más expuestos y eran más sensibles a los cambios en el comportamiento de sus hijos. **El Panel concluyó: 1. Que debía de haber algunas personas dentro de la población que son especialmente sensibles a los aditivos alimentarios o a los colorantes. 2. Que dada la falta de consistencia (respecto a la edad y el sexo de los niños; los efectos de las dosis de las mezclas; el tipo de observador, ya sean padres, profesores o psicólogos), la relativa debilidad del efecto, el desconocimiento de la relevancia clínica del índice de hiperactividad global y la ausencia de información sobre el significado clínico de los cambios observados en la conducta (no se sabe si estas pequeñas alteraciones alteran las tareas académicas o el rendimiento intelectual), este estudio no demuestra los efectos perjudiciales de los colorantes artificiales**

⁴¹ Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) on a request from the Commission on the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. The EFSA Journal (2008) 660, 1-54.

en la conducta de los niños ni apoya la tesis de que los colorantes aumenten la conducta hiperactiva (falta de atención, impulsividad o sobreactividad) en los niños. 3. Que dado que se ensayaron mezclas y no aditivos por separado, no es posible adjudicar los efectos observados a un compuesto en particular. 4. Dada la debilidad del estudio y la inconsistencia con las dosis de las mezclas en los dos grupos de edad, el estudio no se puede utilizar como base para modificar la ingesta diaria aceptable (IDA) de los respectivos colorantes o del benzoato sódico.

A petición de la Comisión Europea y del ensayo de McCann, la EFSA también elaboró en 2009 una reevaluación de la seguridad de cada uno de los seis colorantes: rojo allura AC (E-129)⁴², ponceau 4R (E-124)⁴³, amarillo de quinoleína (E-104)⁴⁴, amarillo ocaso (E-110)⁴⁵, tartrazina (E-102)⁴⁶ y carmoisina (E-122)⁴⁷ que se utilizaron en el estudio de McCann.

Después de revisar toda la evidencia disponible, el panel científico de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria sobre aditivos, el Panel ANS, ha reducido las ingestas diarias aceptables (ADI) para los colores alimentarios artificiales Quinoline Yellow (E104), Sunset Yellow FCF (E110) y Ponceau 4R (E124). Como resultado, el Panel concluyó que la exposición a estos colores podría exceder las nuevas IDA tanto para adultos como para niños. El Panel descubrió que los datos actualmente disponibles no requerían un cambio en las IDA existentes para los otros tres colores evaluados: Tartrazina (E102), Azorubina / Carmoisina (E122) y Allura Red AC (E129). Según el Panel, solo algunos niños que consumen grandes cantidades de alimentos y bebidas que contienen Azorubina / Carmoisina o Allura Red AC podrían exceder las IDA de estos colores. Los seis colores reevaluados por el Panel pueden utilizarse en una variedad de productos alimenticios, incluidos refrescos, productos de panadería y postres. El Panel concluyó que uno de los colores, la tartrazina, puede provocar reacciones de intolerancia, como irritaciones en la piel, en una pequeña parte de la población. Para los cinco colores restantes (Quinoline Yellow, Sunset Yellow FCF, Ponceau 4R, Azorubine / Carmoisine y Allura Red AC), no se pudo llegar a una conclusión firme sobre un posible vínculo con reacciones de intolerancia a partir de la limitada evidencia científica disponible.

⁴² EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ; Scientific Opinion on the reevaluation of Allura Red AC (E 129) as a food additive on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(11):1327. [39 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1327.

⁴³ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food; Scientific Opinion on the reevaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(11):1328. [39 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1328.

⁴⁴ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) Food Additives and Nutrient Sources added to food; Scientific Opinion on the re-evaluation of Quinoline Yellow (E 104) as a food additive. EFSA Journal 2009; 7(11):1329. [40 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1329.

⁴⁵ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ; Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(11):1330. [44 pp.].

⁴⁶ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ; Scientific Opinion on the reevaluation Tartrazine (E 102) on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(11):1331. [52 pp.].

⁴⁷ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ; Scientific Opinion on the re-evaluation of Azorubine/Carmoisine (E 122) as a food additive on request the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(11):1332 . [40 pp.].

Por otra parte, en 2010 en Estados Unidos, la Agencia Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA)⁴⁸⁴⁹ también hizo una revisión crítica de los ensayos clínicos sobre el consumo de colorantes y su efecto sobre la conducta de los niños, como consecuencia de la hipótesis de Feingold, los estudios de McCann y también como contestación a una petición de un ciudadano. La mayoría de los ensayos estaban realizados en niños descritos como hiperactivos o con diagnóstico clínico de hiperactividad y déficit de atención (TDAH). El estudio de la FDA se centró en los colorantes porque son los aditivos con mayor frecuencia de aparición en los alimentos. Se revisaron 33 estudios aparecidos durante 35 años, 26 de ellos (Grupo I) que reproducían la dieta Feingold o con provocación con algunos colorantes artificiales y 7 (Grupo II) que utilizaban dieta de eliminación de alimentos o provocación con algunos alimentos en particular. La población a estudiar, según el caso, presentaba o TDAH, o problemas heterogéneos de conducta o simplemente era la población general. Todos los ensayos clínicos revisados pretendían comprobar la hipótesis de Feingold. Se seleccionaron aquéllos que eran bastante representativos y cumplían ciertos criterios de calidad en su ejecución, para evitar limitaciones en la credibilidad, fiabilidad e interpretabilidad de los resultados. Estos criterios que debían cumplir los ensayos son, entre otros: 1. La homogeneidad de las muestras. 2. Su aleatorización. 3. Que se pudiese verificar que fueron doble ciego. 4. Que el placebo y las sustancias ensayadas sean indistinguibles. 5. Que se realizaron con dosis bien medidas. 6. Que se pudiese comprobar que el ensayo fue ciego para los evaluadores (padres, profesores, observadores). 7. Que la medida de la edad era correcta. 8. Que los resultados control estaban correctamente medidos. 9. Que las diferencias en el comportamiento estaban bien validadas, etc. El análisis de la FDA puso de manifiesto que todos los ensayos realizados presentan algún defecto en la metodología, algún error en sus conclusiones, ya sea porque el diagnóstico no cumple los criterios DMS-IV, o por no está garantizado el criterio de doble ciego o porque algunos estudios no son totalmente aleatorios sino que se seleccionan y participan hijos de padres especialmente sensibilizados por el comportamiento de sus hijos, o bien se ensayan mezclas de colorantes y no colorantes de forma individual, o porque no hay seguridad de que la dieta se ha seguido correctamente, por la amplia variabilidad en las dosis, la duración a la exposición y el corto plazo de los efectos observados, etc... Por alguna de estas razones, todos los ensayos adolecen de algún defecto. Los resultados del primer grupo sugieren que algunos niños con problemas de comportamiento, que pueden estar relacionados o no con el TDAH, y algunos niños de la población general sin problemas de comportamiento pueden mostrar una intolerancia individual a los colorantes artificiales, que da lugar a unos cambios leves o moderados en la conducta, que pueden no necesariamente ser característicos de los síndromes TDAH. Los ensayos del segundo grupo sugieren que ciertos niños con TDAH u otros problemas del comportamiento pueden mostrar intolerancia individual a diversos alimentos o componentes de alimentos, incluyendo los colorantes artificiales. Aunque esta intolerancia alimentaria en los niños con TDAH puede implicar algún tipo de proceso inmunológico, los resultados no son concluyentes. En conclusión, la FDA admite que la exposición a alimentos o ingredientes de alimentos, entre ellos los colorantes artificiales y los conservantes, puede estar asociada a comportamientos adversos, no

⁴⁸ FDA/CFSAN Food Advisory Committee. Certified Color Additives in Food and Possible Association with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. Background Document for the Food Advisory Committee. March, 31, 2011.

⁴⁹ FDA/CFSAN Food Advisory Committee. Overview and Evaluation of Proposed Association between Artificial Food Colors and Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) and Problem Behaviors in Children. Interim Toxicology Review Memorandum. September, 1, 2011.

necesariamente relacionados con la hiperactividad, en ciertos niños sensibles con TDAH y otros problemas de conducta, y posiblemente, en algunos niños propensos de la población general. **Una interpretación de los resultados de los ensayos más importantes estudiados indica que el desencadenante de estos problemas de comportamiento en estos niños no se produce por la neurotoxicidad inherente de la sustancia, que afectaría a las funciones del sistema nervioso por mecanismos endocrinos o inmunológicos, sino que se debe a que ciertos niños predispuestos presentan una intolerancia individual a diversos alimentos o colorantes. La etiología de esta intolerancia no está clara pero puede implicar factores genéticos o epigenéticos. La evidencia no es tan importante como para justificar recomendar la ausencia de colorantes. Pero, aunque las diferencias medias son pequeñas en términos clínicos habría que tenerla en cuenta porque podrían ser importantes desde el punto de vista de la prevención.**

Muchos aditivos alimentarios fueron inicialmente evaluados y aprobados hace mucho tiempo. Para actualizar las evaluaciones, la Comisión Europea solicitó a la EFSA que reevalúe, para 2020, todos los aditivos autorizados antes del 20 de enero de 2009, teniendo en cuenta las nuevas pruebas. Sobre la base del asesoramiento científico de la EFSA, la Comisión Europea y los Estados miembros deciden si cambian las condiciones de uso de un aditivo o, si es necesario, lo eliminan de la lista de aditivos alimentarios autorizados de la UE para proteger a los consumidores. Dado que los colores de los alimentos figuraron entre los primeros aditivos que se autorizaron, su reevaluación se ha priorizado. En general, el panel ANS volvió a evaluar 41 colores de alimentos. Revisaron todos los estudios científicos relevantes disponibles, así como los datos sobre toxicidad y exposición humana, de los cuales sacaron conclusiones con respecto a la seguridad de la sustancia. Como parte de las evaluaciones, el Panel estableció, cuando fue posible, es decir, cuando había suficiente información disponible, una Ingesta Diaria Aceptable (IDA) para cada sustancia.

La Comisión Europea pidió a la EFSA que considere estos seis colores como una prioridad después de que la Universidad de Southampton (McCann et al) publicara un estudio en 2007, el llamado "estudio Southampton", que vinculaba ciertas mezclas de estos colores y el conservante benzoato de sodio con hiperactividad en niños y porque a partir de esos datos y la opinión de EFSA **se incluyó en el Reglamento 1333/2008 el Anexo V que estableció la lista de los colorantes alimentarios a que se refiere el artículo 24 para los que el etiquetado de alimentos incluirá información adicional y que deberá hacerse en todos los alimentos que contienen uno o varios de los siguientes colorantes alimentarios: Amarillo anaranjado (E 110); Amarillo de quinoleína (E 104); Carmoisina (E 122); Rojo allura AC (E 129); Tartracina (E 102) y Rojo cochinilla A (E 124) indicando en las etiquetas la información siguiente: "nombre o número E del/de los colorante(s): puede tener efectos negativos sobre la actividad y la atención de los niños".**

Así, se han realizado nuevas reevaluaciones teniendo en cuenta información adicional sobre el uso de colorantes en los alimentos. EFSA ha indicado que utilizando los niveles máximos permitidos y los nuevos datos aportados, ninguna de las estimaciones de exposición superó la IDA (por kilo de

peso y día) en ninguna población para Ponceau 4R⁵⁰ (0,7 mg), rojo Allura⁵¹ (7 mg). En 2009, la EFSA volvió a evaluar la seguridad de Sunset Yellow y, basándose en los datos científicos disponibles, estableció una IDA temporal de 1 mg / kg de peso corporal y recomendó que se realizaran más pruebas. A la luz de los nuevos datos presentados a la EFSA, esta ha establecido una Ingesta Diaria Aceptable (IDA) de 4 mg / kg pc / día para el colorante Sunset Yellow pues los expertos han llegado a la conclusión de que las estimaciones de la exposición de los consumidores están muy por debajo de esta nueva IDA para todos los grupos de edad⁵².

En resumen, las causas del TDAH son multifactoriales pero cada vez parece más evidente que se trata de un trastorno multifactorial con una base neurobiológica y muy alta heredabilidad, que interactúa con factores ambientales. **Aunque haya cierta correlación entre la ingesta de colorantes y los síntomas de TDAH, no se han encontrado evidencias científicas concluyentes de que exista una relación directa de causa-efecto entre la conducta hiperactiva y los aditivos de los alimentos ni existen pruebas en el material científico publicado que apoyen que el uso de dietas de eliminación pueda ser la terapia principal para tratar problemas de comportamiento. La EFSA emitió en 2008 un informe sobre el efecto de ciertos colorantes y el benzoato sódico sobre el comportamiento de los niños, cuyos resultados no son concluyentes. El informe de la FDA de 2011 presenta conclusiones similares en cuanto a la dificultad para extraer conclusiones definitivas.** Algunos niños predispuestos genéticamente pueden mostrar reacciones de sensibilidad pero se ha demostrado que los aditivos alimentarios muy raramente provocan verdaderas reacciones alérgicas (inmunológicas). Para llegar a comprender la hipersensibilidad individual son necesarios más estudios a nivel biomolecular y así poder conocer por qué una persona puede sufrir este tipo de respuesta anormal en el comportamiento ante sustancias químicas que de lo contrario no serían neurotóxicas.

NITRATOS Y NITRITOS

Los nitratos son compuestos presentes en el medio ambiente de forma natural como consecuencia del ciclo del nitrógeno, pero puede ser alterado por diversas actividades agrícolas e industriales. Los nitratos están ampliamente distribuidos en los alimentos, siendo la principal fuente de exposición humana a nitratos el consumo de verduras y hortalizas, y en menor medida, el agua de bebida y otros alimentos. Algunas especies de vegetales acumulan los nitratos en sus partes verdes. Por tanto, los cultivos de hoja como las lechugas y espinacas generalmente presentan mayores concentraciones de nitratos. Los nitratos también son usados en agricultura como fertilizantes y en el procesado de alimentos como aditivo alimentario autorizado.

⁵⁰ EFSA (European Food Safety Authority), 2015. Refined exposure assessment for Ponceau 4R (E 124). EFSA Journal 2015;13(4):4073, 34pp.

⁵¹ European Food Safety Authority, 2015. Refined exposure assessment for Allura Red AC (E 129). EFSA Journal 2015;13(2):4007, 33 pp.

⁵² EFSA ANS Panel (Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2014. Scientific opinion on the reconsideration of the temporary ADI and refined exposure assessment for Sunset Yellow FCF (E 110). EFSA Journal 2014;12(7):3765, 39 pp.

La clave para explicar esta situación reside en las condiciones climáticas, en concreto la luz como factor fundamental en el cultivo de estas hortalizas. Una elevada intensidad lumínica favorece el metabolismo de la planta fijando el nitrógeno en compuestos orgánicos nitrogenados, como aminoácidos, proteínas, clorofila, etc., lo que reduce el contenido de nitratos, de modo que cualquier factor que reduzca la intensidad luminosa o la velocidad de la fotosíntesis favorece la acumulación de los mismos en la planta. Por eso, los cultivos de invierno presentan concentraciones de nitratos superiores a los de verano y por la misma razón, los cultivos en los países del norte de Europa presentan niveles superiores a los que tienen lugar en la zona sur. Por la misma razón, los cultivos al aire libre tienen menor contenido en nitratos que los de invernadero.

El nitrato en sí es relativamente poco tóxico. Su toxicidad viene determinada por su conversión a nitrito. El nitrato puede transformarse en nitrito por reducción bacteriana tanto en los alimentos (durante el procesado y el almacenamiento), como en el propio organismo (en la saliva y el tracto gastrointestinal). Los nitritos en sangre oxidan el hierro de la hemoglobina produciendo metahemoglobinemia, incapaz de transportar el oxígeno, muy frecuente en bebés expuestos a altas concentraciones de nitratos en los alimentos (“Síndrome del bebé azul”). **Por otro lado, los nitratos reaccionan con los aminoácidos de los alimentos en el estómago, produciendo nitrosaminas y nitrosamidas, sustancias que han demostrado tener efectos cancerígenos.**

A nivel internacional, tanto el JECFA⁵³ como la EFSA⁵⁴ han evaluado el riesgo del consumo de nitratos para la salud humana, estableciendo un mismo valor de referencia toxicológico: Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 3,7 mg/kg p.c.

En su opinión de 2008, el Panel de Contaminantes en la Cadena Alimentaria (CONTAM) de la EFSA, donde evaluó los riesgos y los beneficios del consumo de productos vegetales debido a su contenido en nitratos, concluyó que los efectos beneficiosos del consumo de estos alimentos supera el riesgo potencial para la salud humana derivado de la exposición a los nitratos a través de estos vegetales para la población general. **Dado que la población más vulnerable al efecto toxicológico de los nitratos es la infantil, EFSA complementó la citada opinión en 2010 con un dictamen⁵⁵ sobre los posibles efectos agudos de nitratos en bebés y niños pequeños que consumen espinacas y lechuga. En este dictamen, el Panel concluyó que los niveles de nitratos en estos vegetales no son un problema de salud para la mayoría de los niños.** Sin embargo, los bebés y niños pequeños de 1-3 años que consumen altas cantidades de espinacas con altos niveles de nitratos podrían, a veces, llegar a un nivel de consumo para los cuales el riesgo de metahemoglobinemia no se puede excluir. Otra de las conclusiones fue que el almacenamiento inadecuado de hortalizas de hoja cocidas (por ejemplo, verduras almacenadas a temperatura ambiente durante largos períodos de tiempo) puede resultar en la conversión de nitrato a nitrito, conversión que puede verse acelerada cuando estas hortalizas están en forma de puré.

⁵³ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (71st : 2009 : Geneva, Switzerland). Safety evaluation of certain food additives: seventy-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series; 956, 2010.

⁵⁴ Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission to perform a scientific risk assessment on nitrate in vegetables, The EFSA Journal (2008) Journal number, 689, 1-79.

⁵⁵ EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on possible health risks for infants and young children from the presence of nitrates in leafy vegetables. EFSA Journal 2010;8(12):1935. [42 pp.]

El Panel de EFSA afirma que los niveles de nitratos en lechuga no representan un riesgo para los niños. En el caso de las espinacas la situación es diferente; EFSA ha estudiado dos escenarios distintos de exposición y ha llegado a las siguientes conclusiones: Lactantes (bebés de 3 a 12 meses): Es poco probable que el consumo de espinacas sea una preocupación para la salud, teniendo en cuenta que éstas formarían parte de la dieta como uno de los ingredientes del puré para bebés entre 6 y 12 meses. Sin embargo, EFSA reconoce que habría un riesgo en el caso de que se diese más de una ración de puré con espinacas al día (considerando que las espinacas constituyen el 50% del contenido de dicho puré). Niños de 1 a 18 años: EFSA ha estudiado tres grupos de población de niños (1-3, 4-6 y ≥ 7 años), en los que las espinacas ya se pueden llegar a consumir como una ración completa, y ha determinado que la mayor exposición a nitratos se da en el segmento de 1 a 3 años. En este grupo no se descarta la ausencia de riesgo en situaciones extremas, como aquella en la que se combinan un alto consumo de espinacas con la presencia de niveles altos de nitratos en las mismas.

Por último, EFSA advierte de que el almacenamiento inapropiado de estas hortalizas cocinadas (preparación de los purés con más de un día de antelación y conservados a temperatura ambiente) puede dar lugar a la conversión de los nitratos a nitritos in situ, aumentando así el potencial de causar metahemoglobinemia. Además, los niños con infecciones bacterianas del tracto gastrointestinal son más sensibles a los nitratos, por lo que el Panel desaconseja alimentar a estos niños con espinacas.

Partiendo de esta última conclusión, y teniendo en cuenta que las concentraciones de nitratos en vegetales pueden verse influenciadas no solo por diversos factores de tipo medioambiental o agronómico, sino también por las técnicas de procesado o cocinado utilizadas para preparar dichos vegetales, EFSA ha publicado en 2013 un Estudio sobre la influencia del procesado en los niveles de nitratos en las hortalizas⁵⁶. Según este estudio, basándose en los resultados de los contenidos de nitratos medidos en vegetales antes y después de ser procesados, se puede concluir que el lavado, y el lavado en combinación con la ebullición, disminuyen los contenidos de nitratos independientemente del tipo de verdura.

La acelga es la verdura con mayor contenido medio de nitratos, si bien el consumo de esta verdura en Europa es insignificante. En cuanto al resto de hortalizas cabe destacar que las de mayor consumo, como puede ser la patata, zanahoria, tomate, pimiento, berenjena, calabacín, pepino, puerro, etc. presentan unos niveles de nitratos muy bajos si se comparan con la lechuga, espinaca y acelga. Únicamente la remolacha y el apio mostraron unos niveles medios superiores a 1.000 mg/Kg, pero su aportación a la dieta es pequeña⁵⁷.

Por otra parte, a nivel nacional, dado que en España existe un consumo importante de acelgas, como revelan las encuestas de consumo, y el nivel medio de nitratos en acelgas es del mismo orden, aunque ligeramente superior, al de espinacas, se solicitó al Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) un Informe de evaluación del riesgo de la

⁵⁶ Ekart K, Hmelak Gorenjak A, Madorran E, Lapajne S and Langerholc T, 2013. Study on the influence of food processing on nitrate levels in vegetables. EFSA supporting publication 2013: EN-514, 150 pp.

⁵⁷ <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-nutricion>

exposición de lactantes y niños de corta edad a nitratos por consumo de acelgas. El interés fundamental de este informe⁵⁸ fue, al igual que el del dictamen de EFSA para otras hortalizas, las estimaciones de exposición aguda por consumo de acelgas. En su Informe de 2011, el Comité Científico concluyó que, para un consumo medio de acelgas con un nivel medio de nitratos era poco probable que existiese una preocupación para la salud; sin embargo, como ocurre con las espinacas, en casos de consumo elevado de acelgas se reconoce que podría haber un riesgo en aquellos casos excepcionales de “máxima exposición teórica” (alto consumo de acelgas con alto contenido de nitratos en las mismas).

Debido a que las condiciones climáticas tienen una gran influencia en los niveles de nitrato en determinadas hortalizas tales como las lechugas y las espinacas, se han establecido diferentes contenidos máximos en función de la estación. Los actuales límites máximos para nitratos están regulados a nivel comunitario en el Reglamento 1881/2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios, en espinacas, lechugas y alimentos infantiles. Con relación a estos niveles, se ha publicado una corrección de errores de la versión española por la Comisión Europea en el DOUE L107 de 10/4/2014⁵⁹.

En lo que respecta a las acelgas, consecuentemente al dictamen de EFSA y al informe del Comité Científico de AESAN, entre las medidas de gestión del riesgo barajadas por la AESAN no se consideró eficaz, desde el punto de vista coste-beneficio, el establecimiento de límites máximos de nitratos en acelgas, resultando más adecuado realizar “Recomendaciones de consumo por la presencia de nitratos en hortalizas”⁶⁰, aplicables a la espinaca, y que se hicieron extensivas a la acelga por la importancia que tiene su consumo en nuestro país. Todo ello con la intención de proteger la salud del grupo de población en situación de riesgo, que no es el conjunto de la población (para ésta la exposición a nitratos no representa un riesgo), sino los niños de una determinada franja de edad, para lo cual resulta más pertinente realizar recomendaciones de consumo que establecer niveles máximos de obligado cumplimiento.

Teniendo en cuenta las conclusiones de EFSA sobre nitratos en hortalizas, así como los hábitos de consumo y las recomendaciones de los pediatras en España, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición hace las siguientes recomendaciones de consumo con el objetivo de disminuir la exposición a nitratos en las poblaciones sensibles (bebés y niños de corta edad): Se recomienda, por precaución, no incluir las espinacas ni las acelgas en sus purés antes del primer año de vida. En caso de incluir estas verduras antes del año, procurar que el contenido de espinacas y/o acelgas no sea mayor del 20% del contenido total del puré; No dar más de una ración de espinacas y/o acelgas al día a niños entre 1 y 3 años; No dar espinacas y/o acelgas a niños que presenten infecciones bacterianas gastrointestinales y no mantener a temperatura ambiente las verduras cocinadas (enteras o en puré). Conservar en frigorífico si se van a consumir en el mismo día, si no, congelar.

⁵⁸ Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a la evaluación del riesgo de la exposición de lactantes y niños de corta edad a nitratos por consumo de acelgas en España. Número de referencia: AESAN-2011-004. Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 18 de mayo de 2011.

⁵⁹ <https://www.boe.es/doue/2011/168/L00020-00020.pdf>

⁶⁰ http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/nitratos_hortalizas.htm

Conviene recordar que cuando se comparan los riesgos/beneficios de la exposición de nitratos por el consumo de hortalizas prevalecen los efectos beneficiosos reconocidos por su consumo. En cualquier caso, una alimentación variada y equilibrada es una de las bases de una alimentación adecuada y saludable.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En las últimas décadas, la cantidad de químicos añadidos a los alimentos y otros productos se ha disparado. Hemos creado todo tipo de plásticos que se utilizan de innumerables maneras, agregamos conservantes a los alimentos para mantenerlos frescos, añadimos compuestos químicos a los alimentos para que se vean más atractivos, hemos creado envases de alimentos para mantener frescos los alimentos.... y la lista sigue y sigue sobre las formas en que hemos inventado y usado productos químicos. Se hizo todo por lo que parecían buenas razones en ese momento, pero estamos aprendiendo que muchos de esos químicos pueden causar un daño real.

En una declaración de política titulada “Aditivos alimentarios y salud infantil”, la Academia Americana de Pediatría advierte sobre estos daños y señala que a menudo son peores para los niños. Los niños son más pequeños, por lo que “su dosis” de cualquier químico dado termina siendo más alta. Se llevan las manos a la boca más que los adultos, por lo que es probable que ingieran más. Sus cuerpos todavía están en desarrollo, por lo que pueden estar en mayor riesgo de daño, y son jóvenes, por lo que los productos químicos tienen más tiempo para hacer más daño.

Después de hacer una revisión crítica del artículo, hemos podido evidenciar:

1. Que los **bisfenoles** pueden actuar como hormonas estrógenicas e interferir con la pubertad y la fertilidad, también pueden aumentar la grasa corporal y causar problemas con el sistema inmunitario y el sistema nervioso. Se encuentran en el interior de latas de comida y refrescos, plásticos con el número 3 o 7 y recibos de la caja registradora, entre otros lugares, y solían encontrarse en biberones de plástico y vasos pero ha sido prohibido aunque las botellas y vasos más viejos pueden contenerlos.
2. Que los **ftalatos** también pueden actuar como hormonas, interfiriendo con el desarrollo genital masculino, y pueden aumentar el riesgo de obesidad y enfermedades cardiovasculares. Son ubicuos y se encuentran en envases de plástico.
3. Que los **perfluorados (PFC)** pueden provocar recién nacidos con bajo peso al nacer, así como problemas con el sistema inmunitario, la tiroides y la fertilidad. Se encuentran comúnmente en papel a prueba de grasa, envases de cartón y productos comerciales para el hogar.
4. Que el **perclorato** también interfiere con la función tiroidea y puede interrumpir el desarrollo cerebral temprano. Se encuentra en algunos envases de alimentos secos y, a veces, en el agua potable.

5. Que los **colorantes artificiales de alimentos** pueden aumentar los síntomas en niños que tienen trastorno por déficit de atención con hiperactividad o TDAH. Se encuentran en todo tipo de productos alimenticios, pero especialmente en aquellos comercializados para niños.
6. Que los **nitros y nitritos** pueden interferir con la tiroides, así como también con la capacidad de la sangre para administrar oxígeno al cuerpo. También pueden aumentar el riesgo de ciertos cánceres. Se usan para conservar alimentos y mejorar su color. Se encuentran comúnmente en alimentos procesados, especialmente carnes.

Estos productos químicos están realmente en todas partes, e imposible de evitar por completo, aunque poco a poco muchos de ellos se van eliminando de la cadena alimentaria por las nuevas regulaciones más estrictas. Hasta que la retirada sea total diversos autores aconsejan:

1. Leer las etiquetas y conozca qué hay en los productos que usa.
2. Compre y sirva más frutas y verduras frescas o congeladas, y menos carnes procesadas, especialmente durante el embarazo.
3. Como el calor puede hacer que los plásticos pierdan bisfenol A y ftalatos en los alimentos, evite el microondas alimentos o bebidas en recipientes de plástico. También debe lavar los plásticos a mano en lugar de ponerlos en el lavavajillas.
4. Use más vidrio y acero inoxidable en lugar de plástico.
5. Evite los plásticos con los números 3 (ftalatos), 6 (estireno) y 7 (bisfenoles) en ellos.
6. Lávese bien las manos antes y después de tocar los alimentos, y limpie bien todas las frutas y verduras.

La idea es informarse y hacer algunos cambios simples que pueden ayudar a evitar compuestos de riesgo.