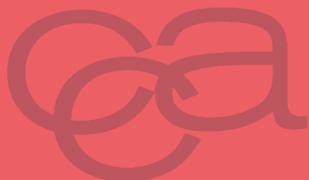


revista del
Comité
Científico de la aesan

Nº 30

agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición



Revista del Comité Científico de la AESAN

Madrid, 2019

revista del
Comité
Científico de la aesan

Nº 30

Nota: los informes que se incluyen a continuación son el resultado de las consultas que la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y otras instituciones hacen al Comité Científico. Esta revista y sus informes se presentan conforme a normas de presentación y publicación

de bibliografía científica internacionalmente aceptadas. De ello se deriva, entre otras, la necesidad de abordar su estudio e interpretación desde la consideración ineludible de las citas bibliográficas referenciadas en el texto y enumeradas en el apartado "Referencias" que incluye al final de los infor-

mes. Lo contrario, además de dificultar su comprensión integral, pudiera llevar a extraer, conclusiones parciales o equivocadas, divergentes del informe en su conjunto.

Consejo Editorial Científico

Presidenta

Montaña Cámara Hurtado - (Universidad Complutense de Madrid)

Vicepresidente

David Rodríguez Lázaro - (Universidad de Burgos)

Carlos Alonso Calleja - (Universidad de León)

Álvaro Daschner - (Hospital de La Princesa de Madrid)

Pablo Fernández Escámez - (Universidad Politécnica de Cartagena)

Carlos Manuel Franco Abuín - (Universidad de Santiago de Compostela)

Rosa María Giner Pons - (Universitat de València)

Elena González Fandos - (Universidad de La Rioja)

María José González Muñoz - (Universidad de Alcalá de Henares)

Esther López García - (Universidad Autónoma de Madrid)

Jordi Mañes Vinuesa - (Universitat de València)

Sonia Marín Sillué - (Universitat de Lleida)

José Alfredo Martínez Hernández - (Universidad de Navarra)

Francisco José Morales Navas - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Victoria Moreno Arribas - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

María del Puy Portillo Baquedano - (Universidad del País Vasco)

Magdalena Rafecas Martínez - (Universitat de Barcelona)

Carmen Rubio Armendáriz - (Universidad de La Laguna)

María José Ruiz Leal - (Universitat de València)

Pau Talens Oliag - (Universitat Politècnica de València)

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Coordinador de la edición

Ricardo López Rodríguez

Edita

AESAN

Alcalá, 56. 28071. Madrid

Correo electrónico: evaluacionriesgos@mscbs.es

Diseño y maquetación

Diseño y Control Gráfico

NIPO: 732-19-002-9

ISSN: 2695-4443

Índice

Prólogo	9
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen <i>Garcinia gummi-gutta</i> como ingrediente	11
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a la seguridad del uso de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, ácido acético y ácido peracético (23/17/15) como coadyuvante tecnológico para la desinfección bacteriana del agua de lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates en las plantas de procesado	29
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la presencia y la seguridad de los plásticos como contaminantes en los alimentos	49

Nos encontramos en una situación cambiante en la que cada cierto tiempo nos enfrentamos a crisis que ponen en riesgo la salud de los ciudadanos. En muchos casos por situaciones externas a nosotros mismos, como en el caso reciente de la alerta de listeriosis en carne mechada de este pasado verano, o muchas veces por hábitos no estrictamente saludables como la pandemia de obesidad y sus problemas de salud asociados. En esta situación, la seguridad alimentaria y la vigilancia de hábitos saludables en nutrición juegan un papel muy relevante, poniendo de manifiesto su estrecha relación con la salud de los ciudadanos. Esta situación se ha incrementado en las últimas décadas como consecuencia de la globalización del mercado alimentario, el incremento del transporte de personas y bienes, y los profundos cambios en los hábitos alimentarios y las crisis económicas. Por ello, no debemos olvidar que la seguridad alimentaria es una parte sustancial de la Sanidad, formando un nexo muy importante para garantizar la, muchas veces maltrecha, interconexión entre la Sanidad Humana y la Sanidad Animal, bastiones fundamentales de la Salud Pública, especialmente siguiendo el concepto global de “Una Salud” (“One Health”).

Por lo tanto, el impacto derivado de problemas en la seguridad alimentaria y en la vigilancia de hábitos saludables en nutrición sobre el sistema de Salud Pública es muy considerable. Además de estas serias connotaciones para la Salud Pública, la seguridad de los alimentos es una de las principales prioridades para la Industria Alimentaria. Asimismo, la vigilancia oficial de los alimentos juega un papel primordial; en las últimas décadas se han implantado tanto a nivel nacional como europeo paquetes de higiene de los alimentos para la vigilancia pormenorizada de su seguridad, de tal manera que se realizan anualmente miles de inspecciones y análisis alimentarios, lo que lleva a resaltar que nunca ha existido un nivel de vigilancia y seguridad oficial como en la actualidad. Este escenario representa un gran reto, en el que la implantación de planes de aseguramiento de la seguridad de los alimentos juega un papel principal, y la aplicación de controles es una premisa para minimizar el impacto y el riesgo para los consumidores. Esto debería implicar el fortalecimiento de las estructuras públicas encargadas de salvaguardar la seguridad alimentaria y la nutrición para integrar medidas de detección de problemas asociados, así como acciones encaminadas a minimizar o eliminar el riesgo que esto puede suponer para los consumidores. Sin embargo, muchas veces estas instituciones sólo son recordadas por la ciudadanía en situaciones de alerta o crisis, restándole la significación que tienen para el mantenimiento de la salud de la comunidad.

En España, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) es la encargada de velar por la seguridad alimentaria y la nutrición, siendo el interlocutor de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Asimismo, la AESAN tiene como misión principal evaluar,

gestionar y comunicar los posibles riesgos asociados a la cadena alimentaria. La AESAN es una de las agencias nacionales de seguridad alimentaria más destacadas con gran relevancia internacional, habiendo sido alabada en multitud de ocasiones por la EFSA, y goza asimismo de un gran prestigio entre la comunidad científica tanto a nivel nacional como internacional.

Por tanto, nos encontramos en un delicado equilibrio entre un mundo cambiante con nuevos peligros emergentes, muchos posiblemente vehiculados por los alimentos, y el mantenimiento de sistemas oficiales de vigilancia de alta calidad que garanticen la inocuidad de aquello que comemos. Es responsabilidad de la sociedad y particularmente de sus dirigentes el mantener este nivel privilegiado de control y seguridad en el que actualmente nos encontramos, fortaleciendo las Instituciones encargadas de velar por la seguridad alimentaria, como aspecto fundamental de la Salud de los ciudadanos.

David Rodríguez Lázaro

Vicepresidente del Comité Científico de la AESAN

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen *Garcinia gummi-gutta* como ingrediente

Número de referencia: AESAN-2019-005

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 18 de septiembre de 2019

Grupo de trabajo

Rosa María Giner Pons (Coordinadora), Álvaro Daschner, Francisco José Morales Navas, María del Puy Portillo Baquedano, Magdalena Rafecas Martínez, María José Ruiz Leal, Pau Talens Oliag

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Rosa María Giner Pons Universitat de València	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Montaña Cámara Hurtado Universidad Complutense de Madrid	Elena González Fandos Universidad de La Rioja	José Alfredo Martínez Hernández Universidad de Navarra	David Rodríguez Lázaro Universidad de Burgos
Álvaro Daschner Hospital de La Princesa de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Francisco José Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Carmen Rubio Armendáriz Universidad de La Laguna
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María José Ruiz Leal Universitat de València
Carlos Manuel Franco Abuín Universidad de Santiago de Compostela	Jordi Mañes Vinuesa Universitat de València	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Pau Talens Oliag Universitat Politècnica de València

Secretario técnico
Vicente Calderón Pascual

Resumen

La garcinia o tamarindo Malabar (*Garcinia gummi-gutta*) se ha utilizado tradicionalmente como saborizante y se ha comercializado como complemento alimenticio para reducir el apetito y el peso.

La corteza o pericarpio del fruto de la garcinia contiene como principio activo el ácido α,β -dihidroxi-tricarboxílico o ácido (-)-hidroxicítrico (HCA), que representa un 20-30 % del peso seco y es responsable de las propiedades anti-obesidad que se le atribuyen.

Distintos autores han relacionado el consumo de complementos que contienen *Garcinia gummi-gutta* o ácido hidroxicítrico con efectos adversos tales como hepatotoxicidad, nefropatía, toxicidad cardiovascular, hipomanía o toxicidad por serotonina y psicosis.

El Comité Científico opina que es necesario que los profesionales de la salud, investigadores y ciudadanos notifiquen los efectos adversos serios de los complementos alimenticios a las instituciones

correspondientes. Además, las autoridades reguladoras deben desarrollar sistemas de vigilancia postcomercialización y hacer cumplir la legislación de la Unión Europea que exige a los operadores alimentarios que los alimentos que comercialicen sean seguros.

Hay evidencias clínicas suficientes que establecen una asociación causal entre el consumo de garcinia y la duración del tratamiento, y el desarrollo de lesión hepática aguda, observándose una mejora evidente de la función hepática tras la retirada del complemento alimenticio de garcinia.

Se debe vigilar la evolución de los pacientes con depresión o con episodios ocasionales de hipomanía que consuman garcinia ya que se puede agravar su situación. Se ha observado la mejora de los síntomas maníacos tras la retirada del complemento de garcinia.

Son necesarios más estudios que respalden la efectividad y los efectos beneficiosos o adversos a largo plazo de los complementos de garcinia en el tratamiento del sobrepeso.

Palabras clave

Ácido hidroxícitríco, complementos alimenticios, *Garcinia gummi-gutta*.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk associated with the consumption of food supplements that contain *Garcinia gummi-gutta* as an ingredient

Abstract

Garcinia or Malabar tamarind (*Garcinia gummi-gutta*) has traditionally been used as flavouring and has been marketed as a food supplement for decreasing appetite and weight loss.

The rind or pericarp of the garcinia fruit contains α,β -dihydroxy-tricarboxylic acid or hydroxycitric acid (HCA) as an active ingredient, which represents 20-30 % of the dry weight and is responsible for anti-obesity properties attributed to it.

Several authors have linked the consumption of supplements containing *Garcinia gummi-gutta* or hydroxycitric acid to side effects such as hepatotoxicity, nephropathy, cardiovascular toxicity, hypomania or serotonin toxicity and psychosis.

The Scientific Committee deems it necessary for health professionals, researchers and citizens to report the serious adverse effects of food supplements to the corresponding institutions. Furthermore, regulatory authorities must develop post-marketing monitoring systems and enforce European Union legislation requiring food business operators to ensure that the food they sell is safe.

There is sufficient clinical evidence to establish a causal association between the consumption of garcinia and the duration of treatment, and the development of acute liver injury, with a clear improvement in liver function after removing the garcinia food supplement.

The progress of patients with depression or occasional episodes of hypomania that consume garcinia should be monitored, as it may worsen their situation. An improvement of manic symptoms has been observed following the removal of the garcinia supplement.

More studies are needed to support the effectiveness and long-term benefits or adverse effects of garcinia supplements in obesity treatment.

Key words

Hydroxycitric acid, food supplements, *Garcinia gummi-gutta*.

1. Introducción

Las garcinias son árboles o arbustos conocidos por sus frutos con interés alimenticio y medicinal, que pertenecen a la familia Clusiaceae y son nativas de Asia, Australia, África tropical y meridional, y Polinesia. De las 250 especies descritas, las principales cultivadas en países tropicales son *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (tamarindo Malabar), *G. mangostana* L. (mangostán o mangostán púrpura) y *G. indica* Choisy (kokum) (Murthy et al., 2018).

La garcinia o tamarindo Malabar es el nombre común de la especie botánica *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (Sinónimo: *Garcinia cambogia* (Gaertn.) Desr.). Es una especie nativa del sur de la India que se encuentra distribuida en Sri Lanka y Nepal, aunque también se ha introducido en otras regiones tropicales y subtropicales de Asia, incluyendo China, Malasia y Filipinas. Sus frutos son pequeños (de unos 5 cm de diámetro con 6-8 surcos), comestibles y ácidos (ricos en los ácidos orgánicos málico e hidroxicitrico), y se emplean como agente conservante y saborizante. La corteza de los frutos, desecada al sol, se utiliza como condimento en el curri en lugar de lima o tamarindo en las regiones del Malabar de la India, de ahí su nombre popular. El extracto del fruto se ha utilizado de forma tradicional en el tratamiento del reumatismo y afecciones gastrointestinales. En medicina veterinaria se ha usado para tratar enfermedades bucales en el ganado (Murthy et al., 2018).

La corteza o pericarpio del fruto contiene como principio activo el ácido α,β -dihidroxi-tricarboxílico o ácido (-)-hidroxicitrico (HCA), que representa un 20-30 % del peso seco, responsable de las propiedades anti-obesidad que se le atribuyen. Además, contiene los isómeros II, III y IV de HCA, benzofenonas poliiisopreniladas como las gutiferonas I, N, J, K, M y N, xantonas poliiisopreniladas como las oxigutiferonas I, K, K2 y M, y aminoácidos (Semwal et al., 2015).

La garcinia se ha utilizado tradicionalmente como saborizante y se ha comercializado como complemento alimenticio para reducir el apetito, perder peso, disminuir los niveles de colesterol y regular la glucemia.

Diversos estudios han relacionado el extracto estandarizado de garcinia (GC), que contiene un 50-60 % de (-)-HCA, o el propio (-)-HCA, con una actividad anti-obesidad, que incluye una reducción de la ingesta de alimentos y la pérdida de grasa corporal. Estos efectos se asocian con la regulación de los niveles de serotonina, que están relacionados con la saciedad, así como a modificaciones de tipo metabólico, tales como un aumento de la oxidación de grasas y una disminución de la lipogénesis.

Actualmente se comercializa una gran cantidad de complementos alimenticios que contienen GC/(-)-HCA para reducir peso, a pesar de la posible toxicidad asociada con su uso regular.

La seguridad de garcinia está por tanto cuestionada. Por un lado, la mayoría de los estudios sobre complementos que contienen GC no han detectado efectos tóxicos significativos de GC y/o (-)-HCA. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 4000 mg/día de (-)-HCA fue estimado por Hayamizu et al. (2002) al no observar ningún efecto adverso en 44 voluntarios sanos que recibieron esa dosis. Cuando administraron dosis secuencialmente superiores de hasta 3000 mg/día de (-)-HCA durante 10 días tampoco vieron cambios clínicos (parámetros séricos), considerando que el GC equivalente a 3000 mg/día de (-)-HCA era seguro en individuos sanos (Hayamizu et al., 2002). Posteriormente en

una revisión de Chuah et al. (2012) se indicaba el NOAEL de hasta 2800 mg/día de (-)-HCA, sugiriendo que su uso es seguro.

Es importante señalar que la mayoría de las alertas se han relacionado con formulaciones con múltiples ingredientes que contienen GC/(-)-HCA como componente activo, además de otros compuestos, por lo que el efecto tóxico no puede atribuirse a un ingrediente específico.

No obstante, aunque hay discrepancias y la mayoría de los estudios presentan limitaciones, se han observado asociaciones con suficiente evidencia científica de causalidad entre el consumo de GC/(-)-HCA y hepatotoxicidad, nefropatía, cardiomiopatía, toxicidad por serotonina y psicosis, entre otros.

Por ello, se ha solicitado al Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) que realice una evaluación del riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (*G. cambogia*) como ingrediente, con el fin de poder tomar medidas de gestión y, eventualmente, rechazar las notificaciones para la comercialización en España de aquellos complementos alimenticios que superen el nivel considerado seguro.

En el presente informe se hace una revisión de la evidencia de la posible toxicidad de los complementos con GC/(-)-HCA.

2. Información nutricional

Desde un punto de vista nutricional, el análisis de los frutos de garcinia muestra un contenido elevado en carbohidratos. De acuerdo con Murthy et al. (2018), el fruto de garcinia presenta la siguiente composición: 86,90 % humedad, 0,28 % proteínas, 0,21 % grasa, 8,60 % azúcares (de los cuales 5,92 % son reductores), 3,10 % fibra, 0,49 % minerales, trazas de vitamina C y hierro, 2,10 mg de sodio y 169,00 mg de potasio.

Por otra parte, el análisis elemental del fruto de garcinia y de sus productos comerciales ha mostrado contener cantidades apreciables de los principales elementos nutricionales Na, K, Mg, Ca, así como los microelementos esenciales y traza tales como Co, Cr, Cu, Mo, Ni, Se, V, y Zn, por lo que son una fuente de minerales. Además, los elementos traza tóxicos detectados como As, Cd y Pb se encuentran dentro de los límites seguros y en concentraciones inferiores a los valores de ingesta tolerables establecidos por la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud) (Jamila et al., 2019).

3. Actividad biológica

La actividad biológica de garcinia está relacionada con la capacidad del (-)-HCA de inhibir la lipogénesis, la síntesis de triglicéridos y colesterol, y estimular la glucogénesis hepática, promoviendo el gasto energético. (-)-HCA es un inhibidor competitivo de adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasa, enzima que cataliza la rotura extramitocondrial del citrato en oxalacetato y acetil-CoA, por lo que limita la disponibilidad de acetil-CoA, compuesto que desempeña un papel clave en la síntesis de ácidos grasos en dietas ricas en carbohidratos.

En estudios *in vitro* se ha observado que (-)-HCA inhibe la síntesis de ácidos grasos (Jena et al., 2002). En concreto, en hepatocitos aislados, (-)-HCA inhibe la síntesis de ácidos grasos a partir de la

glucosa, pero no a partir de acetato. Por tanto, (-)-HCA es un inhibidor de la lipogénesis únicamente si el acetyl-CoA citoplasmático es producido por ATP-citrato liasa. Pese a ello, la síntesis de ácidos grasos podría seguir dándose siempre que hubiera disponible acetato, otro precursor de acetyl-CoA. Al reducirse la síntesis de acetyl-CoA, se reduce la de malonil-CoA, por reducción de la retroalimentación negativa de la carnitina aciltransferasa. Esto produce un aumento del transporte lipídico en la mitocondria y una oxidación ineficiente que promueve la formación de cuerpos cetónicos, que pasan al torrente sanguíneo, llegando así hasta el cerebro, donde constituyen una reserva energética en caso de ayuno (Jena et al., 2002).

En experimentación animal, la administración oral crónica de (-)-HCA a ratas reduce significativamente la ingesta de alimentos en la primera hora tras su administración, así como el peso corporal y las concentraciones de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos. Al evaluar los efectos agudo y crónico de (-)-HCA sobre el metabolismo energético en ratones (Ishihara et al., 2000), se observó que la administración oral de una dosis de 10 mg aumentaba la concentración sérica de ácidos grasos libres y la concentración de glucógeno en el músculo esquelético. La administración crónica de 20 mg de (-)-HCA durante 25 días mejoró el ejercicio de resistencia, debido posiblemente a la reducción del consumo de glucógeno inducido al incrementar la oxidación lipídica. En un estudio cruzado en el que seis mujeres sedentarias recibieron 250 mg de (-)-HCA durante 5 días, 2 horas antes del ejercicio, el (-)-HCA redujo el cociente respiratorio y la utilización de glucógeno durante 1 hora de ejercicio, y aumentó el tiempo de actividad deportiva hasta agotamiento frente al placebo (Lim et al., 2003). En seis atletas que recibieron la misma dosificación, se observó un aumento de la oxidación de grasas y disminución de la oxidación de carbohidratos, respecto al placebo (Lim et al., 2002).

El mecanismo de hepatotoxicidad del (-)-HCA no está completamente elucidado. Un estudio realizado en Houston (Estados Unidos) por Asghar et al. (2007) demostró que el tratamiento de ratas obesas durante 90 días con un complemento alimenticio de hasta 2500 mg/kg p.c./día ((-)-HCA-SX, sal cálcica y potásica de (-)-HCA 50 %, más soluble y con mayor biodisponibilidad que la sal cálcica) reducía la ingesta de alimentos, el aumento de peso, la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, sin producir efectos adversos. Otro estudio realizado en roedores mostró que la DL_{50} oral de (-)-HCA-SX era superior a 5000 mg/kg. Sin embargo, al evaluar el efecto de GC a largo plazo en ratones obesos se observaron resultados contradictorios (Kim et al., 2013). La suplementación con GC reguló el control de peso, reduciendo significativamente la acumulación de grasa visceral y el tamaño de los adipocitos por la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y el aumento de la β -oxidación de ácidos grasos, pero aumentó la acumulación del colágeno hepático, la peroxidación lipídica, los niveles de mRNA de genes relacionados con el estrés oxidativo (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) y la respuesta inflamatoria. Además, los ratones suplementados con GC mostraron insuficiencia hepática, con niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). El estrés oxidativo juega un papel importante en la progresión de la esteatohepatitis y la lesión hepatocelular. De hecho, las especies reactivas de oxígeno pueden dañar el ADN, los lípidos y las proteínas, induciendo necrosis y apoptosis de los hepatocitos y promoviendo la respuesta inflamatoria. Clouatre y Preuss (2013) propusieron que (-)-HCA protege frente a la toxicidad hepática asociada con la administración de

etanol y dexametasona, y mantiene los niveles de ALT, AST y fosfatasa alcalina (ALP) próximos a la normalidad. La administración de GC (1 % p/p) durante 16 semanas a ratones C57BL/6J propensos a desarrollar obesidad, alimentados con una dieta rica en grasas (45 % de kcal procedentes de la grasa), no produjo inflamación ni hepatotoxicidad, sino que redujo los marcadores de la inflamación en el cerebro, intestino, riñón y suero.

La revisión de Semwal et al. (2015) recoge un estudio que indica que GC, administrado a dosis de 778 y 1244 mg/kg p.c./día durante 13 semanas, produce atrofia testicular marcada y toxicidad en ratas Zucker macho. Sin embargo, dietas que contenían 389 mg/kg p.c./día no causaban estos efectos tóxicos, determinando que esa dosis fuera el NOAEL. Dada la controversia sobre la toxicidad testicular relacionada con (-)-HCA en estudios animales, Hayamizu et al. (2008) investigaron el efecto de (-)-HCA sobre los niveles séricos de hormonas sexuales, observando que GC (1667,3 mg/día equivalente a 1000 mg (-)-HCA/día) administrado durante 12 semanas a humanos (n= 44), no produjo cambios significativos en los niveles séricos de las hormonas sexuales testosterona, estrona y estradiol, y la hematología y los parámetros séricos no indicaban efectos adversos significativos. En un estudio previo, la administración de una dosis de 5000 mg/día de GC (3000 mg/día de (-)-HCA) a voluntarios sanos (24 mujeres, 24 hombres), durante 12 semanas, produjo un incremento, no de gran magnitud pero significativo, de los niveles séricos de inhibina B y de hormona folículo estimulante en hombres; en mujeres no hubo cambios significativos en las hormonas sexuales, ni en el ciclo menstrual, y tampoco se observaron efectos adversos, sugiriendo que estas elevadas dosis de garcinia mantenidas durante 12 semanas eran seguras (Ishii et al., 2003).

La administración oral del fruto de garcinia (1000 mg/kg p.c./día) durante 5, 10 y 15 días protegió la mucosa gástrica frente a la lesión inducida por indometacina en ratas, posiblemente al reducir la producción de ácido clorhídrico y la acidez, vía inhibición de la estimulación del nervio vago, y al promover los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica (Semwal et al., 2015).

Se ha observado el efecto del (-)-HCA en la reducción de la absorción de la glucosa y en la glucemia postprandial en roedores (Thazhath et al., 2016). Así, en un ensayo doble ciego aleatorizado cruzado con doce individuos sanos y ocho pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron una infusión intraduodenal de (-)-HCA (2800 mg) durante 60 minutos, seguido de una infusión intraduodenal de glucosa (60 g) durante 120 minutos, (-)-HCA no mostró efecto sobre la glucemia en los pacientes diabéticos. En los sujetos sanos, (-)-HCA produjo una modesta reducción de la glucemia y la estimulación del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y glucagón, pero no tuvo efecto sobre el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), insulina, o la absorción de glucosa (Thazhath et al., 2016).

El análisis histológico del hígado y los parámetros bioquímicos séricos en embriones de pollo mostraron que la administración de (-)-HCA, desde 0,1 a 50,0 mg/kg, fue segura, sugiriendo que la suplementación con (-)-HCA sería segura en animales y humanos (Peng et al., 2018).

Li et al. (2019) proporcionan un nuevo enfoque para comprender el mecanismo de reducción de grasa por (-)-HCA en animales y humanos al investigar su efecto en la regulación del metabolismo de los glicolípidos a nivel bioquímico. Estos investigadores observaron que el tratamiento de los pollos de engorde con (-)-HCA disminuía el depósito de lípidos a través de la activación de la vía

AMPK, con la consiguiente disminución en la expresión de genes relacionados con la lipogénesis y potenciación de los genes relacionados con la lipólisis. (-)-HCA disminuía la acumulación de lípidos y el contenido de triglicéridos al reducir la ácido graso sintasa y aumentar la fosforilación de acetil-CoA carboxilasa, potenciando así su inhibición. (-)-HCA aceleraba el metabolismo aeróbico de los carbohidratos al aumentar las actividades de fosfofructoquinasa-1, y de piruvato, succinato y malato deshidrogenasas. Además, (-)-HCA aumentaba la expresión génica del receptor 1 de adiponectina (AdipoR1) e incrementaba los niveles de fosfo-AMPK α , coactivador-1 α del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PGC-1 α), factor respiratorio nuclear-1 (NFR-1) y factor de transcripción mitocondrial de proteína A (TFAM). Estos datos indican que (-)-HCA es capaz de reducir la acumulación de lípidos, mejorar el catabolismo de la glucosa y acelerar el metabolismo energético en pollos de engorde, posiblemente a través de la activación de la vía de señalización de adiponectina-AMPK. Estos resultados apoyan su uso como aditivo para piensos, con el fin de controlar la defecación de grasas y la prevención de enfermedades relacionadas con trastornos metabólicos en pollos de engorde.

3.1 Efectos antialérgicos

Hay algunos estudios que describen efectos anti-alérgicos.

La adición de *G. cambogia* al túnido barrilete fresco (*Katsuwonus pelamis*) inhibió la producción de histamina y podría así reducir el riesgo de escombroidosis (Thadhani et al., 2002).

Isogarcinol, extraído de la especie *G. mangostana*, en un estudio murino fue capaz de disminuir la respuesta de hipersensibilidad retardada demostrando una actividad inmunosupresora (Nakatani et al., 2002). Un extracto de la misma especie demostró tener actividad potente anti-alérgica reduciendo la síntesis de PGE₂ e inhibir la liberación de histamina (Cen et al., 2013).

Un compuesto de *G. nujiangensis* también produjo en experimento murino la supresión de activación mastocitaria e inhibición de liberación de histamina y mediadores pro-inflamatorios. En un modelo de asma inhibió la síntesis de citocina pro-alérgica e histamina (Lu et al., 2016).

4. Indicaciones

El extracto estandarizado de la corteza del fruto de garcinia (GC) al 50-60 % en (-)-HCA se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de sobrepeso, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio aeróbico, en hiperlipidemias y para aumentar la resistencia en ejercicios aeróbicos (Vanaclocha y Cañigueral, 2019). GC y/o (-)-HCA son constituyentes activos de diversos complementos alimenticios para reducir peso. El (-)-HCA está comercializado en forma de sales (Ca, Mg, K y mezclas de éstas) que exhiben diferentes propiedades, algunas de ellas mejoran la tolerancia a la glucosa.

Aunque hay evidencias preclínicas que sugieren que el consumo oral de (-)-HCA reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, no se ha podido observar en la mayoría de los estudios en humanos. Onakpoya et al. (2011) evaluaron la eficacia de (-)-HCA para reducir el peso en humanos mediante una revisión sistemática utilizando datos de nueve ensayos clínicos aleatorios. Aunque el meta-análisis reveló que (-)-HCA (dosis media 1000-3000 mg de GC) producía pérdida de peso con una pequeña diferencia significativa respecto al grupo placebo y causaba mínimos efectos secundarios,

principalmente gastrointestinales leves, la calidad metodológica de los estudios era deficiente y la mayoría eran de corta duración (2-12 semanas), factores que impiden sacar conclusiones firmes. La evidencia sugiere que GC (1000-2800 mg/día de (-)-HCA) puede causar pérdida de peso a corto plazo, pero la magnitud del efecto es pequeña y la relevancia clínica parece cuestionable.

5. Posología

Se recomienda no superar una dosis diaria de 3000 mg de extracto estandarizado al 50-60 % en (-)-HCA (dosis equivalente a 1500-1800 mg de (-)-HCA), administrada por vía oral y repartida en tres tomas, 30-60 minutos antes de las tres principales comidas. Los diferentes complementos comercializados en España que contienen GC y/o (-)-HCA, bien en forma de comprimidos, cápsulas, sobres o viales, presentan diferente composición y contenido en GC o (-)-HCA, con cantidades diarias recomendadas que suponen una ingesta mínima desde 30 mg a una máxima de 2070 mg de (-)-HCA.

Las dietas ricas en fibra disminuyen la absorción del (-)-HCA (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

6. Seguridad

A nivel europeo, existe heterogeneidad en los países en materia de seguridad en cuanto a las normas específicas relativas a sustancias utilizadas como ingredientes de complementos alimenticios, que no sean vitaminas o minerales. En el caso particular de plantas o extractos de plantas, hay un procedimiento (artículo 8 del Reglamento (CE) N° 1925/2006) (UE, 2006) que permite someter a control a una sustancia durante un período determinado, en caso de que la información científica disponible sea insuficiente. En los Estados Unidos, los complementos dietéticos no requieren una revisión o autorización por la FDA (*Food and Drug Administration*) antes de su comercialización, pero si la FDA encuentra un complemento que no es seguro, sí puede retirarlo del mercado o pedir al fabricante que lo haga.

Se ha relacionado el consumo de complementos que contienen GC/(-)-HCA con manifestaciones tóxicas, pero no se ha confirmado que garcinia sea el responsable dado que la mayoría presentan formulaciones compuestas. Sin embargo, sí se han descrito diversos efectos adversos asociados con el consumo de complementos alimenticios de GC/(-)-HCA que incluyen hepatotoxicidad, rabdomiolisis, nefropatía, toxicidad cardiovascular, hipomanía o toxicidad por serotonina y psicosis.

A continuación, se detallan los efectos de mayor relevancia.

6.1 Hepatotoxicidad

La Red de daño hepático inducido por fármacos (DILIN) de los Estados Unidos identifica los complementos alimenticios entre las causas más comunes de hepatotoxicidad inducida por fármacos (Lunsford et al., 2016). Cavalieri y D'Agostino (2017) confirmaron que la hepatitis, colestasis acompañada de ictericia, prurito, elevación marcada de ALP y leve elevación de ASP y ALT son evidencias clínicas de hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI) y de hepatotoxicidad inducida por plantas (HILI). En un estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos, los complementos herbales y alimenticios están implicados en el 10 % de los casos de DILI (Crescioli et al., 2018).

En varios ensayos doble ciego, controlados con placebo, que emplearon hasta 2800 mg (-)-HCA/día, no se informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento. Soni et al. (2004) indicaron que había suficiente evidencia científica cualitativa y cuantitativa, incluidos datos de animales y humanos, que sugería que la ingesta de (-)-HCA de hasta 2800 mg/día era segura para el consumo humano.

Sharma et al. (2010) reportaron que la FDA advirtió a los consumidores sobre los efectos adversos graves asociados al consumo de uno de los complementos alimenticios más utilizados en Estados Unidos para perder peso y desarrollar musculación. El complemento contenía entre otros ingredientes *Garcinia cambogia*, *Cissus quadrangularis*, cafeína, efedra y té verde. Para ello, se basó en 23 casos de daño hepático, incluyendo una muerte y un trasplante de hígado. Ello dio lugar a la retirada del complemento del mercado (Sharma et al., 2010). Estos mismos autores (Sharma et al., 2010) reportaron el primer caso de hepatotoxicidad por este mismo complemento alimenticio en un varón de 19 años sin historial médico significativo, que se presentó a un centro médico con antecedentes de 2 días de fiebre, fatiga, mialgias, artralgias y una erupción eritematosa en las extremidades inferiores. El paciente había comenzado a tomar este complemento la semana anterior para quemar grasa y conseguir musculación. No era fumador, ni consumía alcohol ni medicamentos. El examen inicial indicó toxicidad, ictericia, fiebre elevada, niveles anormales de AST, ALT, ALP y bilirrubina total (BT), así como leucocitosis grave. Su hígado parecía normal en tamaño y textura y no había evidencia de cálculos, ascitis o dilatación ductal biliar, pero la biopsia sugería colangitis, probablemente secundaria a una lesión infecciosa o mediada por fármacos. GC se ha asociado con un patrón de lesión hepatocelular y colestásica. El paciente mejoró con una terapia de apoyo y la retirada del complemento que contenía GC. La función hepática se recuperó gradualmente y volvió a la normalidad 14 semanas después del inicio de los síntomas. La ausencia de cualquier otra etiología señalaron a este complemento alimenticio como responsable de la posible hepatotoxicidad. Otros dos casos similares, uno de toxicidad hepatocelular y otro con toxicidad hepática colestásica secundario al uso de dicho complemento, habían sido previamente descritos.

La formulación de este complemento alimenticio ha ido variando con los años. Las primeras notificaciones de lesión hepática aguda relacionada con dicho complemento alimenticio fueron parte de una serie de casos de cuatro centros de trasplante de pacientes que desarrollaron hepatitis severa después de tomar complementos que contenían efedra y su principio activo efedrina. Tras eliminar el contenido de efedra, se informaron nuevos casos de hepatotoxicidad. A pesar de reformular el complemento alimenticio, en 2015 se informó un nuevo caso de hepatotoxicidad con elevación de los niveles de AST, ALT, BT, alteración en la coagulación e insuficiencia renal. Posteriormente, García-Cortés et al. (2016) publicaron una revisión sobre complementos alimenticios que inducen hepatotoxicidad entre los que se incluía al complemento citado. Se han reportado al menos 28 casos de daño hepático inducido por este complemento. Los episodios ocurren después de semanas de consumo y muestran un patrón hepatocelular de daño hepático (25/28) y altos niveles de transaminasas. Sólo unos pocos casos mostraron colestasis (3/28). En cinco casos informados de hepatotoxicidad inducida por este complemento alimenticio, no se especificaba el patrón de lesión hepática. En estos informes, seis pacientes desarrollaron fallo hepático agudo inducido; de ellos, tres recibieron un

trasplante de hígado. Otro paciente se sometió a laparotomía exploratoria para trasplante de hígado, y al diagnosticar un infarto intestinal, se abortó el trasplante y el paciente falleció.

Por otra parte, en una revisión de Márquez et al. (2012) se analizó un total de 13 estudios que informaron sobre los efectos a medio plazo de la administración de 1500-4667 mg/día de GC (rango de dosis equivalente a 900-2800 mg/día de (-)-HCA) en un total de 930 sujetos. Ninguno de los estudios indicó efectos adversos graves atribuibles a la ingesta de GC/(-)-HCA, siendo los principales efectos secundarios náuseas y cefalea. En general, no hubo diferencias entre los pacientes tratados. Solamente uno de los estudios incluyó calambres en las piernas, acidez estomacal, diarrea, flatulencia, aumento del apetito, dolores de cabeza, y trastornos menstruales.

En un ensayo en el que participaron 60 mujeres brasileñas con sobrepeso, distribuidas al azar en dos grupos (2400 mg/día de GC o placebo) durante 60 días, el análisis de transaminasas hepáticas y el aclaramiento de creatinina no demostraron signos de toxicidad aguda durante el tratamiento, informando como efectos adversos malestar gástrico, aumento de evacuación y náuseas (Vasques et al., 2014).

Al-kuraishy y Al-Gareeb (2016) estudiaron el efecto de orlistat (fármaco para tratar la obesidad mediante la inhibición selectiva y reversible de las lipasas gástricas y pancreáticas), solo y en combinación con GC, sobre el índice de adiposidad visceral en pacientes obesos. Para ello, 99 pacientes masculinos obesos fueron asignados al azar a tres grupos de 33 sujetos cada uno: un primer grupo recibió orlistat (120 mg/día), un segundo grupo GC en cápsulas (166 mg/día) y un tercer grupo fue tratado con ambos. La combinación de orlistat y GC mejoró el perfil cardiometabólico y el índice de adiposidad visceral respecto al orlistat solo, pero los pacientes tratados con GC informaron efectos secundarios: dolor de cabeza (12 pacientes), acidez estomacal (9), estreñimiento (5), dolor abdominal (4), flatulencia (2) y diarrea (3).

Lunsford et al. (2016) presentaron el primer caso conocido de insuficiencia hepática fulminante asociada a un complemento alimenticio de GC aumentando la preocupación del riesgo de estos productos. Un varón hispano de 34 años con náuseas, vómitos, dolor abdominal, orina oscura, y valores elevados de AST, ALT y BT, indicó haber tomado únicamente un complemento de GC a razón de 2 cápsulas tres veces al día (480 mg de GC/día) antes de las comidas durante los 5 meses anteriores. La biopsia hepática demostró necrosis submasiva con colapso de la arquitectura hepática que afectaba al 70 % del parénquima hepático, consistente con una lesión hepática severa inducida por fármacos. Recibió un trasplante de hígado y se recuperó sin incidentes.

Un estudio de Crescioli et al. (2018) describió cuatro estudios de casos de reacciones adversas después del consumo de complementos alimenticios que contenían GC. Así mismo revisaron evidencias clínicas de hepatotoxicidad en pacientes que tomaban complementos con GC. De un total de 1510 informes recogidos en el Departamento de urgencias del Sistema Italiano de Vigilancia de la Salud de Productos Naturales (Enero 2000-Octubre 2017) seleccionaron 24 informes de casos y 8 series de casos, reportando efectos adversos tras consumir GC. Del total de 32 estudios, 17 describieron casos de lesión hepática aguda, insuficiencia hepática y hepatotoxicidad en pacientes que consumieron complementos alimenticios de GC. Los autores utilizaron varios algoritmos y escalas para evaluar la causalidad entre los efectos observados y el consumo de GC. Los clínicos utilizan el criterio de la Orga-

nización Mundial de la Salud (OMS) (*The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment*. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardisedcase-causality-assessment.pdf>), y la escala de hepatotoxicidad específica recientemente actualizada del Consejo para Organizaciones Internacionales de Medicina (CIOMS) como herramienta para confirmar el diagnóstico HILI. En cuatro estudios se utilizó el criterio del CIOMS, con un total de 1 posible, 2 ciertos y 12 casos probables. Elinav et al. (2007), utilizando los criterios de la OMS, diagnosticaron 3 casos como ciertos, 6 como probables, y 3 como posibles. Usando el criterio de estudio de DILIN, 2 casos fueron clasificados como probables, 2 posibles y 5 altamente relacionados con la utilización de GC.

A continuación se incluye una descripción de cada uno de los cuatro casos que informaron de hepatotoxicidad aguda (según el criterio del CIOMS):

- Caso 1. Mujer de 61 años que presentó síntomas de dolor abdominal durante 10 días, náuseas, debilidad progresiva, ictericia, orina oscura y heces acólicas. La anamnesis indicaba colecistectomía, dislipidemia mixta e hipotiroidismo (tratamiento con levotiroxina). No había historial de alcoholismo o exposición a hepatotoxinas; negó el abuso de paracetamol. Informó haber tomado 1 sobre/día de un complemento alimenticio que contenía GC al 60 % (-)-HCA, durante 2 meses para adelgazar. Las pruebas de laboratorio revelaron niveles elevados de ALT, AST, ALP, BT, albúmina y gamma glutamil transferasa (GGT). Cuatro semanas después de la retirada del complemento, los síntomas y las pruebas de función hepática mejoraron gradualmente. Cuatro meses después, los niveles séricos revirtieron a valores normales. Se obtuvo un valor 7 (rango 6-8) diagnosticado como probable de HILI.
- Caso 2. Mujer de 39 años con síntomas de ictericia, astenia, pérdida de apetito y dolor abdominal (hipocondrio derecho). Su anamnesis denotaba hipertensión arterial, obesidad (índice de masa corporal, IMC 44,9 kg/m²) y hernia de hiato. Su medicación al ingreso era metildopa, domperidona y omeprazol. También informó haber estado tomando el mes anterior dos complementos alimenticios para reducir peso, recomendados por su dietista. Uno de ellos, contenía entre otros ingredientes GC (72 mg (-)-HCA). Los principales marcadores hepáticos estaban alterados. Después de la retirada de los complementos y de los medicamentos, los síntomas y los niveles de BT disminuyeron, y las pruebas de funcionamiento hepático mejoraron gradualmente. Después de 12 días de hospitalización, la paciente fue dada de alta sin necesidad de terapias complementarias. Un diagnóstico de hepatitis colestásica aguda se relacionó con el consumo de este complemento, a pesar del empleo simultáneo de metildopa, y dosis altas de sinefrina. Se obtuvo un valor 6, consistente con el diagnóstico probable de HILI.
- Caso 3. Mujer de 47 años con síntomas de dolor abdominal severo (hipocondrial derecho). Su anamnesis indicaba hipotiroidismo (tratado con levotiroxina), hipertensión arterial (enalapril), y obesidad leve. Informó haber estado tomando durante 1 mes 2 cápsulas/día de un complemento que contenía 400 mg de GC al 50 % (-)-HCA/cápsula. Las pruebas de laboratorio revelaron una leve elevación de AST, ALT y BT. Durante la estancia en el hospital, después de la retirada del complemento los niveles de BT disminuyeron espontáneamente y sus síntomas y pruebas de función hepática mejoraron rápidamente. Diagnóstico de hepatitis aguda, y la puntuación total fue 6, consistente con probable diagnóstico de HILI.

- Caso 4. Mujer de 52 años con diagnóstico de hepatitis aguda. Había estado tomando dos complementos (1 cápsula/día de cada uno) durante 1 mes para controlar el peso. Uno contenía 400 mg de GC al 60 % de (-)-HCA (240 mg) y otro con 400 mg de un extracto al 50 % de ácido clorogénico (200 mg). Las pruebas de laboratorio revelaron una leve elevación de AST, ALT y BT, y se observaron evidencias de esteatosis. Después de la retirada de los complementos, los parámetros hepáticos disminuyeron espontáneamente, y la hepatitis aguda se resolvió por completo. La puntuación total fue 6, consistente con el diagnóstico probable de HILI.

El trabajo de Crescioli et al. (2018) sugiere una posible asociación causal entre el consumo de GC y el desarrollo de lesión hepática aguda. Aunque en algunos casos el daño hepático progresó más lentamente que en otros, esta asociación se apoya en los resultados clínicos de mejora después de la retirada de la ingesta de los complementos alimenticios. Los síntomas de daño hepático fueron similares en todos los pacientes y también fue confirmado, en algunos casos, por las biopsias de hígado.

La duración del tratamiento con GC es muy heterogénea entre los casos. Sin embargo, dada la falta de factores individuales, como las comorbilidades, el tratamiento concomitante y los factores genéticos no se pudieron evaluar la posible relación entre la duración de la exposición a GC y la gravedad del daño hepático inducido por los complementos alimenticios.

Sharma et al. (2018) describieron un caso de hepatitis aguda por GC, que se resolvió al suspender la ingesta del complemento y se agravó al volver a tomarlo. Una mujer de 57 años con vómitos y dolor abdominal (7/10 en severidad), no irradiante y difuso, más intenso en el cuadrante superior derecho. Ella negó fiebre o escalofríos pero informó de tres episodios de emesis no sangrienta y no biliosa después del dolor. Tenía una historia de insuficiencia cardíaca conservada. Había estado tomando vitaminas A y D y, durante 1 mes, 2 cápsulas/día de un complemento que contenía GC (1400 mg/cápsula). Sus signos vitales eran normales pero la analítica reveló niveles elevados de ALT, AST, ALP y BT. Cuando se le sugirió que dejara de tomar el complemento, los síntomas abdominales y los niveles de enzimas hepáticas disminuyeron significativamente, pero 6 meses más tarde volvieron a aparecer porque la paciente comenzó nuevamente a tomar el mismo complemento. La escala CIOMS/RUCAM dio una puntuación de 11, altamente probable (puntuación ≥ 9), concluyendo que la etiología de la hepatitis aguda del paciente fue GC.

6.2 Hipomanía

Se ha descrito que el (-)-HCA tiene efectos serotoninérgicos y podría estar implicado en casos de síndrome serotoninérgico severo, por lo que se ha asociado la aparición de manía con el consumo de complementos que contienen GC/(-)-HCA (Hendrickson et al., 2016).

Uno de los casos de sospecha de toxicidad por serotonina es el presentado por López et al. (2014). Una mujer de 35 años estabilizada durante más de 1 año con el antidepresivo escitalopram, y que durante los 2 últimos meses había tomado un complemento para perder peso que contenía 1000 mg de GC (60 % (-)-HCA), 200 µg cromo, 50 µg potasio y 50 µg calcio, a razón de 2 cápsulas tres veces al día. La mujer desarrolló temblor, enrojecimiento y diaforesis. Se suspendió el tratamiento con escitalopram cuando le diagnosticaron toxicidad por serotonina, pero dos semanas después

comenzó con sertralina, otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Una semana y media después ingresó en urgencias con hipertensión y taquicardia, ansiedad, diaforesis, clonus ocular bilateral, clonus en extremidades inferiores y mandíbula, y tartamudeo, síntomas consistentes con la toxicidad de la serotonina según el criterio de Sternbach. No hay una prueba definitiva de causa y efecto entre GC y la toxicidad por serotonina, pero pudo haber una posible interacción ya que la paciente estaba estable con escitalopram, sin síntomas durante un período prolongado de tiempo, y solo desarrolló toxicidad por serotonina cuando comenzó a tomar el complemento de GC.

Hendrickson et al. (2016) describieron tres casos de pacientes (varón de 50 años con trastorno bipolar, varón de 25 años sin historial psiquiátrico, y mujer de 34 años con trastorno bipolar tipo II) que sufrieron cuadros de manía tras la ingesta de complementos con GC/(-)-HCA, que remitieron al retirar dichos complementos. Los autores concluyeron que, debido a los mecanismos multifactoriales de la manía, era imposible afirmar que GC/(-)-HCA fueran la causa de los episodios de manía en estos tres casos. Además, indicaron que había una enorme variabilidad en la dosificación y en los ingredientes de los complementos. No obstante, sí consideraron el riesgo de estos complementos en lo que a esta problemática se refiere.

Cotovio y Oliveira-Maia (2017) presentaron un caso de hipomanía inducida por GC en una mujer de 51 años con historial de 12 años de trastorno bipolar tipo 1. Tras 2 años de estabilidad con ácido valproico y paroxetina, la paciente comenzó con un complemento para perder peso que contenía GC, calcio, cromo y potasio. Después de 2 semanas con irritabilidad, agitación, incremento de energía e insomnio, su psiquiatra diagnosticó episodio hipomaniaco relacionado temporalmente con el consumo del complemento alimenticio. Una semana después de suspender el complemento y mantener la otra medicación, su estado de ánimo se estabilizó con la remisión completa de todos los síntomas de la hipomanía. En este caso, mejoró la manía sólo por la retirada de garcinia, sugiriendo una asociación probable/probable causal entre el consumo del complemento de garcinia y la aparición de hipomanía. Los autores indicaron que en otros estudios en los que los efectos habían sido distintos, no se había declarado el resto de componentes del complemento de garcinia o habían observado el brote de manía tras la administración de un complemento que, además de garcinia, contenía otros estimulantes, como cafeína o guaraná. También señalaron que en otros estudios, los pacientes además de dejar el complemento de garcinia habían sido tratados con neurolépticos y/benzodiacepinas, por lo que la mejoría no podía atribuirse exclusivamente al hecho de haber dejado el complemento de garcinia.

Nguyen et al. (2019) han descrito el caso de una mujer adulta, sin trastorno bipolar, que desarrolló un cuadro de manía y psicosis tras 1 semana de tratamiento con garcinia. Tras eliminar el complemento e iniciar el tratamiento con sales de litio y el neuroléptico quetiapina, la paciente experimentó una rápida mejoría y fue dada de alta en 8 días.

6.3 Otros efectos adversos

Otro tipo de toxicidad asociada al consumo de GC se puede manifestar en pacientes con desórdenes metabólicos pre-existentes. Bystrak et al. (2017) describieron el caso de una mujer de 56 años insulino-dependiente, hipertensa, con hepatitis C crónica, que desarrolló cetoacidosis diabética,

pancreatitis y estrés cardiomiopático tras consumir durante el último mes un complemento de GC para perder peso (1400 mg (-)-HCA/día). Como la paciente había recibido tratamiento crónico sin cambios recientes en la dosis y sin episodios previos de pancreatitis, se sugirió que el complemento de GC podía haber tenido un efecto adictivo en el riesgo. Aplicando el algoritmo descrito por Naranjo et al. (1981) para estimar la causalidad de una reacción adversa a fármaco, se obtuvo un valor 5, probable reacción adversa al uso de GC.

En ensayos clínicos para complementos alimenticios y alimentos funcionales, la población estudiada tiende a ser una mezcla de individuos sanos y otros que no están tan sanos, pero tampoco enfermos, a los que se les llama “sujetos límite”. Ante una población tan heterogénea, Hayamizu et al. (2019) proponen evaluar la eficacia de los complementos con un nuevo análisis estadístico como es el modelo de regresión lineal del punto de cambio (CPRM). Al aplicar CPRM a los datos de garcinia han obtenido resultados clínicamente interpretables y comparables a los métodos tradicionales.

Respecto a la alergenidad de garcinia, no se han publicado informes.

Conclusiones del Comité Científico

El método primario para la detección de la toxicidad potencial de complementos alimenticios es postcomercialización, a través de estudios de casos de pacientes con reacciones adversas. Por ello, se requiere a los profesionales de la salud, investigadores y ciudadanos que notifiquen los efectos adversos serios a las instituciones correspondientes. Además, las autoridades reguladoras deben desarrollar sistemas de vigilancia postcomercialización y hacer cumplir la legislación de la Unión Europea que exige a los operadores alimentarios que los complementos alimenticios que comercialicen sean seguros.

Hay evidencias clínicas suficientes que establecen una asociación causal entre el consumo de garcinia y la duración del tratamiento, y el desarrollo de lesión hepática aguda, observándose una mejora evidente de la función hepática tras la retirada del complemento alimenticio de garcinia. Los casos descritos por Lunsford et al. (2016), Crescioli et al. (2018), y Sharma et al. (2018), entre otros, confirman este hecho.

Se debe vigilar la evolución de los pacientes con depresión leve o con episodios ocasionales de hipomanía que consuman garcinia ya que se puede agravar su situación. Se ha observado la mejora de los síntomas maníacos tras la retirada del complemento de garcinia.

Son necesarios más estudios que respalden la efectividad y los efectos beneficiosos o adversos a largo plazo de los complementos de garcinia en el tratamiento del sobrepeso.

Referencias

- Al-Kuraishy, H.M., y Al-Gareeb, A.I. (2016). Efect of orlistat alone or in combination with *Garcinia cambogia* on visceral adiposity index in obese patients. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5, pp: 408-414.
- Asghar, M., Monjok, E., Kouamou, G., Ohia, S.E., Bagchi, D. y Lokhandwala, M.F. (2007). Super CitriMax (HCA-SX) attenuates increases in oxidative stress, inflammation, insulin resistance, and body weight in developing obese Zucker rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 304, pp: 93-99.
- Bystrak, T., Cervera-Hernandez, M.E., Reddy, N., King, Z. y Bratberg, J. (2017). *Garcinia cambogia*, Diabetic Ketoacidosis, and Pancreatitis. *Rhode Island Medical Journal*, 100 (10), pp: 48-50.

- Cavaliere, M.L. y D'Agostino, D. (2017). Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115, pp: 397-403.
- Cen, J., Shi, M., Yang, Y., Fu, Y., Zhou, H., Wang, M., Su, Z. y Wei, Q. (2013). Isogarcinol is a new immunosuppressant. *PLoS One*, 13, pp: e66503.
- Chuah, L.O., Yeap, S.K., Ho, W.Y., Beh, B.K. y Alitheen, N.B. (2012). *In vitro* and *in vivo* toxicity of garcinia or hydroxycitric Acid: a review. *Evidence Based Complementary and Alternat Medicine*, 2012: 197920.
- Clouatre, D.L. y Preuss, H.G. (2013). Hydroxycitric acid does not promote inflammation or liver toxicity. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (44), pp: 8160-8162.
- Cotovio, G. y Oliveira-Maia, A.J. (2017). Hypomania induced by a *Garcinia cambogia* supplement. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51 (6), pp: 641-642.
- Crescioli, G., Lombardi, N., Bettiol, A., Marconi, E., Risaliti, F., Bertoni, M., Menniti Ippolito, F., Maggini, V., Gallo, E., Firenzuoli, F. y Vannacci, A. (2018). Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Internal and Emergency Medicine*, 13 (6), pp: 857-872.
- Elinav, E., Pinsky, G., Safadi, R., Pappo, O., Bromberg, M., Anis, E., Keinan-Boker, L., Broide, E., Ackerman, Z., Kaluski, D.N., Lev, B. y Shouval, D. (2007). Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 47, pp: 514-520.
- García-Cortés, M., Robles-Díaz, M., Ortega-Alonso, A., Medina-Caliz, I. y Andrade, R.J. (2016). Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, pp: 537-560.
- Hayamizu, K., Ishii, Y., Kaneko, I., Shen, M., Okuhara, Y., Sakaguchi, H., Shigematsu, N. y Shimasaki, H. (2002). No-observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) and Sequential-High-Doses Administration Study on *Garcinia cambogia* Extract in Humans. *Journal of Oleo Science*, 51, pp: 365-369.
- Hayamizu, K., Tomi, H., Kaneko, I., Shen, M., Soni, M.G. y Yoshino, G. (2008). Effects of *Garcinia cambogia* extract on serum sex hormones in overweight subjects. *Fitoterapia*, 79 (4), pp: 255-261.
- Hayamizu, K., Yamashita, N., Hattori, S. y Kakuma, T. (2019). A Change-point Regression Approach for Efficacy Evaluation of Dietary Supplements (P13-017-19). *Current Developments in Nutrition*, 3 (Suppl 1).
- Hendrickson, B.P., Shaikh, N., Occhiogrosso, M. y Penzner, J.B. (2016). Mania Induced by *Garcinia cambogia*: A Case Series. *Primary Care Companion CNS Disorders*, 18 (2). doi: 10.4088/PCC.15l01890.
- Ishihara, K., Oyaizu, S., Onuki, K., Lim, K. y Fushiki, T. (2000). Chronic (-)-hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice. *The Journal of Nutrition*, 130 (12), pp: 2990-2995.
- Ishii, Y., Kaneko, I., Shen, M., Hayamizu, K., Shigematsu, N., Tomi, H., Yoshino, G. y Shimasaki, H. (2003). Safety of *Garcinia cambogia* extract in healthy volunteers: High-dose administration study II. *Journal of Oleo Science*, 52 (12), pp: 663-671.
- Jamila, N., Khan, N., Hwang, I.M., Choi, J.Y., Nho, E.Y., Khan, S.N., Atlas, A. y Kim, K.S. (2019). Determination of macro, micro, trace essential, and toxic elements in *Garcinia cambogia* fruit and its anti-obesity commercial products. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99 (5), pp: 2455-2462.
- Jena, B.S., Jayaprakasha, G.K., Singh, R.P. y Sakariah, K.K. (2002). Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from *Garcinia*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (1), pp: 10-22.
- Kim, Y.J., Choi, M.S., Park, Y.B., Kim, S.R., Lee, M.K. y Jung, U.J. (2013). *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, 19, pp: 4689-4701.
- Li, L., Zhang, H., Yao, Y., Yang, Z. y Ma, H. (2019). (-)-Hydroxycitric Acid Suppresses Lipid Droplet Accumulation and Accelerates Energy Metabolism via Activation of the Adiponectin-AMPK Signaling Pathway in Broiler Chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67, pp: 3188-3197.
- Lim, K., Ryu, S., Ohishi, Y., Watanabe, I., Tomi, H., Suh, H., Lee, W.K. y Kwon, T. (2002). Short-term (-)-hydroxycitrate ingestion increases fat oxidation during exercise in athletes. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, 48 (2), pp: 128-133.

- Lim, K., Ryu, S., Nho, H.S., Choi, S.K., Kwon, T., Suh, H., So, J., Tomita, K., Okuhara, Y. y Shigematsu, N. (2003). (-)-Hydroxycitric acid ingestion increases fat utilization during exercise in untrained women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* (Tokyo), 49 (3), pp: 163-167.
- López, A.M., Kornegay, J. y Hendrickson, R.G. (2014). Serotonin toxicity associated with *Garcinia cambogia* over-the-counter supplement. *The Journal of Medical Toxicology*, 10 (4), pp: 399-401.
- Lu, Y., Cai, S., Nie, J., Li, Y., Shi, G., Hao, J., Fu, W., Tan, H., Chen, S., Li, B. y Xu, H. (2016). The natural compound nujiangexanthone A suppresses mast cell activation and allergic asthma. *Biochemical Pharmacology*, 100, pp: 61-72.
- Lunsford, K.E., Bodzin, A.S., Reino, D.C., Wang, H.L. y Busuttill, R.W. (2016). Dangerous dietary supplements: *Garcinia cambogia*-associated hepatic failure requiring transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 22, pp: 10071-10076.
- Márquez, F., Babio, N., Bullo, M. y Salas-Salvado, J. (2012). Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or *Garcinia cambogia* extracts in humans. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52, pp: 585-594.
- Murthy, H.N., Dandin, V.S., Dalawai, D., Park, S.Y. y Paek, K.Y. (2018). Breeding of *Garcinia* spp. Chapter 19. En libro: *Advances in Plant Breeding Strategies: Fruits*. J.M. Al-Khayri et al. (eds.). Springer Nature, pp: 773-809.
- Nakatani, K., Atsumi, M., Arakawa, T., Oosawa, K., Shimura, S., Nakahata, N. y Ohizumi, Y. (2002). Inhibition of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25, pp: 1137-1141.
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C. y Greenblatt, D.J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30 (2), pp: 239-245.
- Nguyen, D.C., Timmer, T.K., Davison, B.C. y McGrane, I.R. (2019). Possible *Garcinia cambogia*-Induced Mania with Psychosis: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*, 32 (1), pp: 99-102.
- Onakpoya, I., Hung, S.K., Perry, R., Wider, B. y Ernst, E. (2011). The Use of *Garcinia* Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Journal of Obesity*, 2011: 509038.
- Peng, M., Li, L., Yu, L., Ge, C. y Ma, H. (2018). Effects of (-)-hydroxycitric acid on lipid droplet accumulation in chicken embryos. *Animal Science Journal*, 89, pp: 237-249.
- Semwal, R.B., Semwal, D.K., Vermaak, I. y Viljoen, A. (2015). A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*, 102, pp: 134-148.
- Sharma, T., Wong, L., Tsai, N. y Wong, R.D. (2010). Hydroxycut® (herbal weight loss supplement) induced hepatotoxicity: a case report and review of literature. *Hawai'i Journal of Medicine and Public Health*, 69 (8), pp: 188-190.
- Sharma, A., Akagi, E., Njie, A., Goyal, S., Arsene, C., Krishnamoorthy, G. y Ehrinpreis, M. (2018). Acute Hepatitis due to *Garcinia cambogia* Extract, an Herbal Weight Loss Supplement. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, 2018: 9606171.
- Soni, M.G., Burdock, G.A., Preuss, H.G., Stohs, S.J., Ohia, S.E. y Bagchi, D. (2004). Safety assessment of (-)-hydroxycitric acid and Super CitriMax, a novel calcium/potassium salt. *Food and Chemical Toxicology*, 42 (9), pp: 1513-1529.
- Thadhani, V.M., Jansz, E.R. y Periris, H. (2002). Effect of exogenous histidine and *Garcinia cambogia* on histamine formation in skipjack (*Katsuwonus pelamis*) homogenates. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 53, pp: 29-34.
- Thazhath, S.S., Wu, T., Bound, M.J., Checklin, H.L., Standfeld, S., Jones, K.L., Horowitz, M. y Rayner, C.K. (2016). Effects of intraduodenal hydroxycitrate on glucose absorption, incretin release, and glycemia in response to intraduodenal glucose infusion in health and type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutrition*, 32, pp: 553-559.

UE (2006). Reglamento (CE) N° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos. DO L 404 de 30 de diciembre de 2016, pp: 26-38.

Vanaclocha, B. y Cañigueral, S. (2019). Fitoterapia. Vademécum de prescripción. 5ª ed. Elsevier, pp: 308-310.

Vasques, C.A., Schneider, R., Klein-Junior, L.C., Falavigna, A., Piazza, I. y Rossetto, S. (2014). Hypolipemic effect of *Garcinia cambogia* in obese women. *Phytotherapy Research*, 28, pp: 887-891.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a la seguridad del uso de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, ácido acético y ácido peracético (23/17/15) como coadyuvante tecnológico para la desinfección bacteriana del agua de lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates en las plantas de procesado

Número de referencia: AESAN-2019-006

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 26 de noviembre de 2019

Grupo de trabajo

Jordi Mañes Vinuesa (Coordinador), Elena González Fandos, Carmen Rubio Armendáriz, Ricardo López Rodríguez (AESAN)

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Rosa María Giner Pons Universitat de València	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Montaña Cámara Hurtado Universidad Complutense de Madrid	Elena González Fandos Universidad de La Rioja	José Alfredo Martínez Hernández Universidad de Navarra	David Rodríguez Lázaro Universidad de Burgos
Álvaro Daschner Hospital de La Princesa de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Francisco José Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Carmen Rubio Armendáriz Universidad de La Laguna
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María José Ruiz Leal Universitat de València
Carlos Manuel Franco Abuín Universidad de Santiago de Compostela	Jordi Mañes Vinuesa Universitat de València	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Pau Talens Oliag Universitat Politécnica de València

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Resumen

La empresa Productos Citrosol S.A. ha solicitado una evaluación de la seguridad del uso como coadyuvante tecnológico de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (23 %), ácido acético (17 %) y ácido peracético (15 %). Como estabilizantes se incluyen el ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfónico (HEDP) (<0,2 %) y el ácido dipicolínico (DPA) ($\leq 0,01$ %).

El uso propuesto para el coadyuvante tecnológico es la desinfección bacteriana del agua de lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates en las plantas de procesado. Al desinfectar el agua utilizada para el lavado, esta se puede aprovechar en el lavado consecutivo de las frutas y hortalizas a través de un sistema de recirculación manteniendo

el agua de lavado en condiciones adecuadas y disminuyendo el consumo de agua. Las dosis de uso solicitadas son del 0,07 % para lechugas y zanahorias cortadas, 0,13 % para ajos pelados, 0,27 % para boniatos y aguacates, y 0,20 % para caquis y mangos.

Considerando el escenario más desfavorable de presencia de residuos y el consumo de lechugas, zanahorias, ajos, boniatos, caquis, mangos y aguacates en Europa, se ha llevado a cabo una estimación de la ingesta diaria (IDE) de los posibles residuos así como una valoración del riesgo que pueden suponer para el consumidor mediante el cálculo del “margen de seguridad” (MOS).

El Comité Científico concluye que, basándose en la información facilitada por el solicitante y teniendo en cuenta la composición y condiciones de uso propuestas, el uso del coadyuvante tecnológico no implica riesgo para la salud del consumidor.

Palabras clave

Lechugas, zanahorias, ajos, boniatos, caquis, mangos, aguacates, coadyuvante tecnológico, desinfección bacteriana.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the safe use of an aqueous solution of hydrogen peroxide, acetic acid and peracetic acid (23/17/15) as a processing aid for the bacterial disinfection of the washing water used for cut carrots and lettuces, peeled garlic, sweet potatoes, persimmons, mangoes and avocados in processing plants

Abstract

The company Productos Citrosol S.A. has requested a safety assessment on the use of an aqueous solution containing hydrogen peroxide (23 %), acetic acid (17 %) and peracetic acid (15 %) as a processing aid. As stabilisers, 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) (<0.2 %) and dipicolinic acid (DPA) (≤ 0.01 %) are included in the solution.

The proposed use of the processing aid is the bacterial disinfection of the washing water used for cut carrots and lettuces, peeled garlic, sweet potatoes, persimmons, mangoes and avocados in processing plants. By disinfecting the washing water, it can be employed for the consecutive washing of fruits and vegetables through a recirculation system, keeping the water in suitable conditions and reducing water consumption. The dosages requested are 0.07 % for cut carrots and lettuces, 0.13 % for peeled garlic, 0.27 % for sweet potatoes and avocados, and 0.20 % for persimmons and mangoes.

Considering the worst-case scenario for the presence of residue and the consumption of lettuces, carrots, garlic, sweet potatoes, persimmons, mangoes and avocados in Europe, a daily intake has been estimated for the possible residue together with a consumer risk assessment, by calculating the "margin of safety" (MOS).

The Scientific Committee concludes that, based on the information provided by the applicant and taking into account the proposed composition and conditions of use, the use of the processing aid does not involve a health risk for the consumer.

Key words

Lettuces, carrots, garlic, sweet potatoes, persimmons, mangoes, avocados, processing aid, bacterial disinfection.

1. Introducción

La empresa Productos Citrosol S.A., ubicada en Potrías (Valencia), ha solicitado una evaluación de la seguridad del uso de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (23 %), ácido acético (17 %) y ácido peracético (15 %), como coadyuvante tecnológico en el proceso de desinfección bacteriana de las aguas utilizadas en el lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos, aguacates a su llegada a las plantas de procesado. El coadyuvante, fabricado por la empresa Solvay Chemicals International S.A. (Bruselas, Bélgica), está formado por dos compuestos activos: peróxido de hidrógeno y ácido acético en solución acuosa, que dan lugar a la formación de un tercer compuesto activo, el ácido peracético, a través de un equilibrio químico. Para mantener ese equilibrio, se incluyen además como estabilizantes el ácido 1-hidroxi-etilen-1,1-difosfónico (HEDP) (<0,2 %) y el ácido dipicolínico (DPA) (≤0,01 %). Se trata de la misma solución acuosa evaluada anteriormente por el Comité Científico de la AESAN en 2016 para su uso en cítricos y tomates (AESAN, 2016), y tiene una composición similar a otra solución evaluada anteriormente en 2013 (AESAN, 2013).

Atendiendo a dicha solicitud, el Consejo de Dirección de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha solicitado al Comité Científico que evalúe la seguridad del uso de la citada solución acuosa como coadyuvante tecnológico teniendo en cuenta las “Líneas directrices de la documentación precisa para la evaluación de coadyuvantes tecnológicos que se pretenden emplear en la alimentación humana” (AESAN, 2010).

En cuanto a los usos autorizados de sus componentes en alimentación humana, el peróxido de hidrógeno se encuentra autorizado en Francia como coadyuvante tecnológico en tripas; el ácido acético es un aditivo alimentario autorizado en la Unión Europea (E 260) y el ácido peracético se encuentra autorizado como aditivo o coadyuvante tecnológico en países como Canadá o Australia. Respecto a los estabilizantes, el HEDP se encuentra autorizado como coadyuvante tecnológico o aditivo formando parte de soluciones para la desinfección de carne, hortalizas o frutas en Australia y Estados Unidos, y el DPA se encuentra presente en un alimento fermentado tradicional japonés.

Dado que no se puede descartar la presencia de residuos en los productos finales (hortalizas y frutas) tras el empleo de esta solución acuosa, de acuerdo con los criterios establecidos en las citadas Líneas directrices, el coadyuvante se clasifica dentro de una situación 4: sustancia autorizada en alimentación humana cuya IDA no está establecida y cuyo empleo puede conducir a la presencia de residuos técnicamente inevitables. De acuerdo a esta situación, el solicitante del producto presenta información relativa a los siguientes aspectos:

- Datos administrativos y presentación general.
- Características físicoquímicas.
- Función tecnológica.
- Estudios de residuos: método analítico y validación del método.
- Estudios y datos relativos a la inocuidad: Nivel A.
- Estudio de consumo y evaluación del nivel anticipado de ingesta por el consumidor.

2. Datos administrativos y presentación general

2.1 Denominación comercial y composición

El producto propuesto como coadyuvante tecnológico, con denominación comercial Citroicide Plus, es una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (23 %) y ácido acético (17 %) que se mantiene en equilibrio químico con ácido peracético (15 %) y agua. Para mantener el citado equilibrio se utilizan además dos estabilizantes (ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfónico (HEDP) (<0,2 %) y ácido dipicolínico (DPA) ($\leq 0,01$ %)).

2.2 Uso previsto para la sustancia

Coadyuvante tecnológico en el proceso de desinfección bacteriana del agua utilizada en el lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates en las plantas de procesado.

2.3 Usos autorizados en alimentación humana

En la tabla 1 se recogen ejemplos de usos autorizados y evaluaciones de estas sustancias.

Sustancia	Uso autorizado/evaluación	País/Referencia
Peróxido de hidrógeno	El Reglamento (CE) N° 853/2004 establece para las gelatinas y el colágeno un límite de residuo de peróxido de hidrógeno de 10 ppm	Unión Europea (UE, 2004)
	Evaluación toxicológica favorable como coadyuvante tecnológico en el procesado de hemoderivados y cefalópodos	España (AESAN, 2011)
	Autorizado su uso como coadyuvante tecnológico en tripas	Francia (Arrêté, 2006)
	Autorizado su uso en producción de cerveza como agente clarificante (cantidad máxima 135 mg/kg), en suero de leche para decolorar y mantener el pH (100 mg/kg) y en vainas de avena como agente blanqueante (GMP)	Canadá (DJC, 2019)
	Reconocido como GRAS (<i>Generally Recognized As Safe</i>) (21 CFR 184.1366), utilizado en leche (0,05 %), lactosuero (0,04 %), queso de lactosuero coloreado con annato (0,05 %), almidón (0,15 %), jarabe de maíz (0,15 %), emulsionantes (1,25 %), huevos deshidratados, estómagos, patas de carne de vacuno, arenques, vino, té y vinagre de vino	Estados Unidos (FDA, 2019a)
	Autorizado, en combinación con ácido acético, para el proceso de lavado o ayuda en el pelado de frutas y hortalizas que no sean materias primas sin procesar y que no exceda 59 mg/kg en la solución de lavado	Estados Unidos (FDA, 2019b)
	Autorizado su uso como coadyuvante tecnológico (agente blanqueante, de lavado y "peeling", estabilizador de pH e inhibidor) en varios alimentos (5 mg/kg)	Australia (ANZFSC, 2019)
Ácido acético	Autorizado como aditivo alimentario (E 260), según el Reglamento (CE) N° 1333/2008, con una dosis máxima específica <i>quantum satis</i>	Unión Europea (UE, 2008)

Tabla 1. Ejemplos de usos autorizados y evaluaciones		
Sustancia	Uso autorizado/evaluación	País/Referencia
Ácido peracético	Autorizado el uso como coadyuvante tecnológico del ácido peracético en solución con peróxido de hidrógeno y ácido acético, en cáscaras de huevo destinadas a la fabricación de <i>ille flotant</i> (solución al 2,5 % con un 4,5 % de peracético); en guisantes y judías verdes destinados a la esterilización (500 mg/l de ácido peracético); en almidón, fécula y derivados (1 kg/tonelada); en ensaladas crudas listas para el consumo (4ª gama); en espinacas escaldadas destinadas a la congelación (75 mg/l de peracético) y en trigo antes de la molienda (3 l de una solución a base de 15 % de peracético y 23 % de peróxido de hidrógeno por tonelada de trigo)	Francia (Arrêté, 2006)
	Autorizado para el proceso de lavado o ayuda en el pelado de frutas y hortalizas que no sean materias primas sin procesar y que no exceda 80 mg/kg en la solución de lavado	Estados Unidos (FDA, 2019b)
	Autorizado como aditivo alimentario (agente modificador de almidón)	Canadá (DJC, 2019)
	Autorizado como coadyuvante tecnológico como agente blanqueante, de lavado y "peeling" y como catalizador con un nivel máximo permitido de 0,7 mg/kg	Australia (ANZFSC, 2019)
Ácido 1-hidroxi-1,1-difosfónico (HEDP)	Autorizado junto con ácido peracético para el proceso de lavado o ayuda en el pelado de frutas y hortalizas que no sean materias primas sin procesar y que no exceda 4,8 mg/kg en la solución de lavado	Estados Unidos (FDA, 2019b)
	Autorizado el aditivo mezcla de ácido peracético, ácido octanoico, ácido acético, peróxido de hidrógeno, ácido peroxioctanoico y HEDP como desinfectante de canales de aves, partes, tripas y órganos con una concentración máxima de peroxiácidos de 220 mg/kg como ácido peracético, 110 mg/kg de peróxido de hidrógeno y 13 mg/kg de HEDP	Estados Unidos (FDA, 2019c)
	Evaluación toxicológica favorable de soluciones de ácido acético, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y HEDP (pudiendo incluir también ácido octanoico y peroxioctanoico) para su uso en canales de aves y carne	(EFSA, 2014)
	Autorizado como coadyuvante tecnológico en agua y como agente quelante en desinfectantes de carne, frutas y hortalizas	Australia (ANZFSC, 2019)
Ácido dipicolínico (DPA)	Incluido en la base de datos de <i>Effective Food Contact Substance (FCS) Notifications</i> formando fundamentalmente parte de disoluciones acuosas junto con ácido acético, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y HEDP	Estados Unidos (FDA, 2019d)
	Presente en las esporas de la bacteria <i>Bacillus subtilis</i> y se encuentra en grandes cantidades en un alimento fermentado tradicional japonés conocido como <i>natto</i> ¹ , alimento que consiste en semillas de soja fermentadas	Japón (Ohsugi et al., 2005)

¹La ingesta diaria media de ácido dipicolínico (DPA) de la población japonesa proveniente del alimento *natto* es de 0,6-4 mg (Ohsugi y Sumi, 2011).

2.4 Ingestas Diarias Admisibles

No se ha establecido una IDA para el peróxido de hidrógeno, el ácido peracético, el DPA y el HEDP como componentes individuales (EFSA, 2019a) (JECFA, 2019a). En lo que respecta al ácido acético,

se encuentra autorizado como aditivo alimentario (E 260) con una dosis máxima específica *quantum satis* (UE, 2008).

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) ha establecido una IDA no especificada para las soluciones antimicrobianas de peroxiácidos entre los que se encuentran el peróxido de hidrógeno, el ácido acético, y el ácido peracético, incluyendo además el HEDP como estabilizante (JECFA, 2019b). JECFA considera además que en las condiciones de uso previstas para esas soluciones, las cantidades de residuos en los alimentos tratados no suponen ninguna preocupación desde el punto de vista de la seguridad alimentaria (JECFA, 2004, 2005).

3. Características fisicoquímicas

3.1 Composición y formulación detallada

El producto propuesto como coadyuvante tecnológico es una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (23 %) y ácido acético (17 %) en equilibrio químico con ácido peracético (15 %) y agua. Según se indica en la solicitud, junto a los compuestos activos, el producto contiene dos estabilizantes: ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfónico (HEDP) (<0,2 %) y ácido dipicolínico (DPA) (≤0,01 %). En la tabla 2 se muestra la composición del coadyuvante.

Tabla 2. Composición del coadyuvante tecnológico Citroside Plus

Componente	Función	N° CAS	Peso molecular (g/mol)
Peróxido de hidrógeno	Sustancia activa	7722-84-1	34
Ácido acético	Sustancia activa	64-19-7	60,1
Ácido peracético	Sustancia activa	79-21-0	76,1
Ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfónico (HEDP)	Estabilizante	2809-21-4	205,02
Ácido dipicolínico (DPA)	Estabilizante	499-83-2	167,12
pH <1,5			

3.2 Especificaciones del producto

En la tabla 3 se incluyen las especificaciones y los resultados de los análisis de cuatro lotes del coadyuvante tecnológico evaluado.

Tabla 3. Especificaciones y resultados del análisis de cuatro lotes de Citroside Plus

Componente	Especificaciones (% p/p)	Certificados de análisis (% p/p)			
Peróxido de hidrógeno	21-24	22,5	22,3	22,5	22,5
Ácido acético	-	-	-	-	-
Ácido peracético	14,5-15,5	15	15,1	14,9	14,9
Ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfónico (HEDP)	<0,2 %	0,164	0,172	0,179	0,155
Ácido dipicolínico (DPA)	≤0,01 %	0,0034	0,0018	0,0097	0,0116

3.2.1 Estabilidad del producto

El solicitante emplea el mismo formulado evaluado en 2016 para el que aportó datos con el fin de demostrar que es estable a temperatura ambiente, siendo la pérdida de concentración del ácido peracético de aproximadamente 1 % p/p al año (AESAN, 2016).

3.2.2 Reactividad

Tal y como se indicaba en el informe de 2016, las reacciones que tienen lugar en el agua son las de descomposición de los compuestos con grupos peróxidos para dar lugar a ácido acético y agua (EFSA, 2005, 2014) (AESAN, 2016).

JECFA, al evaluar soluciones desinfectantes que contienen peróxido de hidrógeno, ácido peracético, ácido octanoico, ácido peroxioctanoico y HEDP, indica que, en contacto con los alimentos, los ingredientes activos se descomponen con rapidez en sustancias no tóxicas y que las cantidades de ácido acético y octanoico que pueden permanecer como resultado de la descomposición del ácido peracético y el peroxioctanoico no suponen un problema de seguridad. Además, señala que el peróxido de hidrógeno se descompone rápidamente en contacto con los alimentos, obteniéndose agua y oxígeno (JECFA, 2004, 2005).

Asimismo, el uso de este tipo de soluciones no parece afectar negativamente al contenido de nutrientes (vitamina C y β -caroteno) presentes en frutas y verduras (JECFA, 2006).

4. Función tecnológica

4.1 Uso tecnológico alegado

El solicitante alega que el uso tecnológico es el de desinfectante bacteriano de las aguas utilizadas en el lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates. El lavado de las frutas y hortalizas tiene lugar a su llegada a las plantas de procesado con objeto de minimizar las contaminaciones o recontaminaciones durante esta primera fase del procesado. Asimismo, permite disminuir el consumo de agua en las centrales hortofrutícolas y evita la emisión de vertidos con una fuerte carga química contaminante.

Otras ventajas indicadas por el solicitante, además de su eficacia, es que no altera la calidad y valor nutricional de los alimentos tratados y presenta un nivel de fitotoxicidad muy bajo.

4.2 Alimentos o grupo de alimentos de destino

Agua utilizada en el lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates.

4.3 Nivel de uso solicitado

Según indica el solicitante, las dosis de coadyuvante tecnológico a utilizar son las reflejadas en la tabla 4.

El tiempo de contacto máximo de las frutas y hortalizas con las soluciones de lavado será de 1 minuto y estas soluciones se renovarán por completo diariamente. Tras el lavado se realizará un enjuagado final de las frutas y hortalizas con agua potable.

Tabla 4. Dosis de uso de Citrocide Plus y concentraciones de sus componentes en las soluciones de lavado

Producto	Dosis de uso (% V/V)	Concentraciones en la soluciones de lavado (mg/l)			
		Acido peracético	Peróxido de hidrogeno	HEDP	DPA
Lechugas cortadas	0,07	100	153	1,33	0,07
Zanahorias cortadas	0,07	100	153	1,33	0,07
Ajos pelados	0,13	200	306	2,67	0,14
Boniatos	0,27	400	612	5,32	0,28
Caquis	0,20	300	459	4	0,21
Mangos	0,20	300	459	4	0,21
Aguacates	0,27	400	612	5,32	0,28

4.4 Justificación del uso, interés y eficacia

Tal como se indicaba en los informes del Comité Científico de 2013 y 2016 (AESAN, 2013, 2016), el primer tratamiento postcosecha que se realiza en los productos vegetales es el lavado, siendo fundamental el mantenimiento de la solución de lavado, ya que ésta se recircula, con lo que van pasando a la solución restos de los tratamientos químicos aplicados al cultivo con anterioridad, suciedad proveniente de la recolección, así como esporas y microorganismos patógenos depositados en el material vegetal. Esta situación provoca que la acumulación de contaminación se incremente de manera considerable con cada recirculación. Para evitar que la solución de lavado se convierta en un vector de propagación de infección por contaminaciones cruzadas hay que asegurar que su calidad microbiológica se conserva, pudiéndose utilizar al efecto productos desinfectantes siempre que se garantice que los productos de degradación y residuos del agente antimicrobiano utilizado no representen un riesgo para la salud del consumidor ni para el medioambiente.

Según indica el solicitante, en el caso de las frutas y hortalizas mínimamente procesadas esta problemática cobra aún más relevancia ya que algunos de estos productos se comercializan “listos para su consumo”, lo que implica que el consumidor final no realiza en su hogar, previo al consumo, operación alguna de lavado o higienizado del producto. A nivel industrial, si el proceso de lavado se realizara sólo con agua potable de red, esta agua se contaminaría rápidamente, alcanzando en poco tiempo niveles de contaminación microbiológica que supondrían un riesgo para el consumidor. Por esta razón el agua de lavado debería ser continuamente renovada para reducir dicho riesgo, lo que implicaría un elevado consumo de agua y un marcado impacto ambiental.

El solicitante destaca como ventaja frente a los desinfectantes más utilizados en el sector a base de cloro (hipoclorito sódico y, en menor medida, dióxido de cloro o hipoclorito cálcico) la ausencia de evidencias respecto a la formación de derivados potencialmente nocivos como los trihalometanos (Monarca et al., 2002). En este sentido, se aportan los resultados de un ensayo realizado con hortalizas mínimamente procesadas lavadas con distintas dosis de Citrocide Plus (250, 375 y 500 ppm

de ácido peracético) en los que se observa que el uso del coadyuvante tecnológico no aumenta la concentración de trihalometanos presentes en el agua utilizada.

Asimismo, indica que las mezclas de ácido peracético/peróxido de hidrógeno son un tipo de desinfectante que presenta uno de los espectros de actividad más amplio, altas eficacias en rangos variados de pH y temperaturas de trabajo, no siendo además un factor limitante en dicha actividad la presencia de materia orgánica. Asimismo, se destaca que al renovar el agua de lavado diariamente, se minimiza la posibilidad de que se acumulen residuos en los productos vegetales sometidos al lavado de aquellos componentes del coadyuvante que no se degraden.

4.4.1 Estudios de eficacia

El solicitante aporta los resultados de los ensayos llevados a cabo a escala piloto para establecer la dosis de coadyuvante tecnológico necesarias para mantener las aguas de lavado recirculantes en las condiciones microbiológicas adecuadas para todos los usos solicitados:

- En el caso de las lechugas y zanahorias, se llevó a cabo un ensayo en el que fueron inoculadas con *Escherichia coli* O157:H7 (4,42-4,54 log UFC/ml) y, posteriormente, lavadas durante 45 segundos con soluciones de lavado preparadas con distintas dosis del coadyuvante tecnológico (250, 375 y 500 ppm de ácido peracético). Los recuentos de *Escherichia coli* fueron inferiores al límite de detección (1 UFC/ml) en todas las soluciones de lavado analizadas. Petri et al. (2015) también obtuvieron recuentos de *Escherichia coli* O157:H7 inferiores al límite de detección (1 UFC/ml) en las soluciones de lavado, en un ensayo en el que se inoculó el agua de lavado de lechugas y zanahorias con 9 log UFC/ml y se realizó posteriormente un lavado durante 2 minutos con una solución del coadyuvante tecnológico (100 ppm de ácido peracético).
- Para los ajos pelados, se tomaron muestras de las soluciones de lavado a tiempo 0 (solución recién preparada) y tras 1 y 2 horas de utilización para el lavado en balsa. El tiempo de inmersión de los ajos pelados fue de 1 minuto y la solución de lavado se preparó añadiendo Citrocide Plus al 0,13 % (200 ppm de ácido peracético). Los recuentos de bacterias mesófilas totales, enterobacterias, mohos y levaduras y bacterias lácticas fueron inferiores al límite de detección en todas las soluciones de lavado analizadas.
- En el caso de los boniatos, se realizó la inmersión durante 1 minuto en dos soluciones de lavado preparadas con Citrocide Plus al 0,20 % (300 ppm de ácido peracético) y al 0,27 % (400 ppm de ácido peracético). Se tomaron muestras a tiempo 0 (soluciones recién preparadas) y tras el lavado sucesivo de 10 palets. Los recuentos de bacterias mesófilas totales y mohos y levaduras fueron inferiores en todos los casos al límite de detección para la solución de lavado preparada con Citrocide Plus al 0,27 %.
- Respecto a los caquis se llevó a cabo una simulación en un sistema dinámico, hasta completar 32 ciclos de lavado, con dos soluciones de lavado preparadas con Citrocide Plus al 0,13 % (200 ppm de ácido peracético) y 0,20 % (300 ppm de ácido peracético), respectivamente. En el caso de las muestras de la solución preparada con Citrocide Plus al 0,20 %, los recuentos de bacterias mesófilas totales fueron en todos los casos inferiores al límite de detección. Para

los mangos se llevó a cabo un ensayo piloto semiindustrial en el que se fue añadiendo una dosis creciente de Citroicide Plus hasta alcanzar una concentración acumulada de 400 ppm de ácido peracético. Los recuentos de bacterias mesófilas totales, enterobacterias y mohos y levaduras fueron inferiores al límite de detección para las dosis de Citroicide Plus del 0,20 y 0,27 %.

- En el caso de los aguacates se presentan los resultados de un estudio realizado con un coadyuvante tecnológico (utilizado al 0,8 %, 400 ppm de ácido peracético) con los mismos componentes que el coadyuvante en estudio aunque en menor concentración. Se tomaron muestras de las soluciones a tiempo 0 (solución recién preparada) y tras 1, 2, 3 y 4,5 horas de utilización en el lavado de aguacates. Los recuentos de mesófilos aerobios, coliformes totales, coliformes fecales y *Escherichia coli* fueron en todos los casos inferiores al límite de detección.
- Adicionalmente, se aportan los resultados de un ensayo llevado a cabo por un laboratorio independiente en el que se recogen los parámetros microbiológicos establecidos en el Real Decreto 140/2003 por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano (*Escherichia coli*, Enterococo y *Clostridium perfringens*) (BOE, 2003). Para llevar a cabo el ensayo, a las muestras de agua inoculadas se les adicionó Citroicide Plus al 0,07 y 0,27 %, obteniéndose en todos los casos recuentos inferiores el límite de detección (1 UFC/ml) desde los primeros 30 segundos de contacto.

En lo que respecta a la fitotoxicidad, el solicitante presenta los resultados de los ensayos llevados a cabo con algunos de los productos en los que se fijan los umbrales de fitotoxicidad.

4.5 Descripción del proceso

4.5.1 Formas de incorporación del coadyuvante tecnológico

La incorporación del coadyuvante tecnológico tiene lugar durante el lavado de los productos hortofrutícolas a su llegada a las plantas de procesado. En el caso de las lechugas, zanahorias y ajos pelados se utiliza el sistema denominado lavadora, consiste en una balsa de volumen variable en donde entran las hortalizas previamente cortadas (o no dependiendo del tamaño), para ser lavadas y, a continuación, proceder a un enjuague final con agua potable mediante un sistema de duchas a presión. El tiempo de máximo permanencia en la balsa es de 1 minuto. Posteriormente, las hortalizas se centrifugan para eliminar la mayor cantidad posible de agua antes de ser envasadas.

El lavado de los otros productos vegetales (aguacates, boniatos, caquis y mangos) se puede realizar por inmersión en balsa o mediante duchas a presión o cascadas sobre cepillos, volcándose la fruta sobre una cinta transportadora que alimenta una lavadora de cepillos sobre los cuales se mueve. En ambos casos, el tiempo máximo de contacto con la solución de lavado es de 1 minuto y tras el lavado tiene lugar un enjuagado final con agua potable mediante duchas.

La adición del coadyuvante tecnológico al agua de lavado de las balsas o las duchas tiene lugar mediante dosificadores automáticos programables, utilizándose además sondas para medir y mantener constante la concentración de ácido peracético. Estas soluciones de lavado se renuevan por completo diariamente.

4.5.2 Identificación de las fases de eliminación del coadyuvante tecnológico

En el caso de las sustancias activas, cabe esperar que su presencia en las frutas y hortalizas fuera despreciable dado que estas sustancias se descomponen rápidamente dando lugar a ácido acético, agua y oxígeno.

Con respecto a los estabilizantes, en un formulado evaluado en 2013 con los mismos componentes pero en distinta proporción se verificó que el HEDP no solo no se acumulaba sino que, a diferencia del DPA, se degradaba con los sucesivos tratamientos. Además, se indicaba que el ácido peracético se mantiene o disminuye ligeramente en las soluciones finales de tratamiento de pimientos y cítricos por la dosificación continua que compensaba su degradación (AESAN, 2013).

El DPA se acumula en la solución de lavado a medida que se utiliza en ciclos sucesivos. En este caso, la solución de lavado se renueva diariamente por lo que cabría esperar que el nivel de residuo de ácido dipicolínico en estas matrices sea inferior al nivel detectado en la evaluación llevada a cabo para cítricos y tomates (AESAN, 2016).

El solicitante afirma además que tanto las frutas como las hortalizas se someten a un enjuagado final con agua potable antes de proceder a la comercialización evitando la posible presencia de residuos del ácido peracético o de los estabilizantes en estos alimentos. Adicionalmente, en el caso de las zanahorias y lechugas tras el enjuagado final con agua potable se someten a un centrifugado mecánico con objeto de eliminar la mayor cantidad de agua posible de la superficie.

5. Estudios de residuos

Tal como se indicaba en el informe de 2016 (AESAN, 2016), este tipo de soluciones han sido objeto de evaluación tanto por parte de JECFA como de EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria). En este sentido, JECFA ha llevado a cabo una evaluación de las soluciones antimicrobianas de peroxiácidos que contienen HEDP (<1 %), peróxido de hidrógeno (4-12 %), ácido acético (40-50 %) y ácido octanoico (3-10 %) en equilibrio con ácido peracético (12-15 %) y ácido peroxioctanoico (1-4 %). JECFA considera que las pequeñas cantidades de residuos de estos peroxiácidos en los alimentos en el momento de su consumo no plantean un problema de seguridad (JECFA, 2005).

Por su parte, EFSA (2005) ha evaluado el uso en canales de pollo de una solución a base de peroxiácidos compuesta por ácido peracético (<15 %), ácido peroxioctanoico (<2 %), peróxido de hidrógeno (<10 %), ácido acético, ácido octanoico y ácido 1- hidroxietiliden-1,1-difosfónico (HEDP) (<1 %), concluyéndose que en las condiciones de uso descritas no suponen un problema de seguridad. EFSA llega a conclusiones similares respecto a la seguridad de los posibles residuos en un estudio posterior (EFSA, 2014), donde también ha evaluado el uso en canales de pollo y carne de soluciones compuestas por ácido peracético (12-20 %), peróxido de hidrógeno (6-10 %), ácido acético (35-45 %) y HEDP (0,1-<1 %). Una de las soluciones también contiene ácido octanoico (3,2 %) y ácido peroxioctanoico (1,4 %). La concentración de uso de ácido peracético varía, según el tipo de aplicación, entre 230 y 2000 ppm.

Respecto al coadyuvante tecnológico objeto de evaluación, tal y como se ha indicado, se clasifica dentro de una situación 4: sustancia autorizada en alimentación humana cuya IDA no está estable-

cida y cuyo empleo puede conducir a la presencia de residuos técnicamente inevitables de acuerdo con las “Líneas directrices de la documentación precisa para la evaluación de coadyuvantes tecnológicos que se pretenden emplear en la alimentación humana” (AESAN, 2010). En consecuencia, el solicitante debe presentar información sobre estudios de residuos (método analítico y validación del método).

En este sentido, el solicitante presenta los resultados de un estudio llevado a cabo para la determinación de residuos de ácido peracético, HEDP y DPA en las soluciones de lavado de las frutas y hortalizas objeto de la solicitud. El estudio fue llevado a cabo por el solicitante en una planta piloto mediante una simulación en la que a la solución de lavado se le añadió materia orgánica, sólidos en suspensión y una carga microbiana con objeto de simular las condiciones más cercanas a la realidad.

Se tomaron muestras de las soluciones de lavado de las frutas y hortalizas correspondientes a tres etapas del proceso:

- Solución pretratamiento (ciclo 0): muestra tomada una vez añadido el coadyuvante tecnológico al agua de lavado en las dosis solicitadas para cada fruta y hortaliza, y antes de comenzar el proceso de lavado.
- Solución postratamiento (ciclo 10): muestra tomada después de 10 ciclos simulados de lavado y con un tiempo de contacto de la solución con las frutas y hortalizas de 1 minuto.
- Agua postenjuagado: muestra tomada tras el enjuagado final con agua destilada de las frutas y hortalizas previamente escurridas durante 10 segundos.

Los análisis de ácido peracético fueron llevados a cabo mediante un analizador amperométrico (Tabla 5). En lo que respecta al HEDP y el DPA, los análisis fueron llevados a cabo por un laboratorio externo contratado por la industria solicitante del informe mediante LC-MS/MS, con unos límites de detección y cuantificación de 0,01 µg/l y 0,1 µg/l para el HEDP (Tabla 6), y de 0,25 µg/l y 1 µg/l en el caso del DPA (Tabla 7).

Muestras	Solución pretratamiento	Solución postratamiento	Agua postenjuagado
Lechuga cortada	102	104	n.d.
Zanahoria cortada	107	104	n.d.
Ajos pelados	202	201	n.d.
Boniato entero	407	400	n.d.
Aguacate entero	408	406	n.d.
Mango entero	304	300	n.d.
Caqui entero	308	290	n.d.

n.d.: no detectado. Límite de detección: 1 ppm.

Tabla 6. Contenidos de HEDP (mg/l) en las soluciones de lavado y el agua postenjuagado			
Muestras	Solución pretratamiento	Solución postratamiento	Agua postenjuagado
Lechuga cortada	1,1191	2,6757	1,7176
Zanahoria cortada	0,6122	1,7022	0,9177
Ajos pelados	1,3357	2,8356	1,3442
Boniato entero	4,5543	11,6080	0,2887
Aguacate entero	5,3349	8,5232	2,2730
Mango entero	3,6371	6,8793	1,2105
Caqui entero	3,7477	3,5599	1,3174

Tabla 7. Contenidos de DPA (mg/l) en las soluciones de lavado y el agua postenjuagado			
Muestras	Solución pretratamiento	Solución postratamiento	Agua postenjuagado
Lechuga cortada	0,0720	0,1322	0,0760
Zanahoria cortada	0,0687	0,1322	0,0834
Ajos pelados	0,1129	0,1799	0,0864
Boniato entero	0,2356	0,5581	0,0965
Aguacate entero	0,3145	0,4665	0,1148
Mango entero	0,3060	0,5933	0,1393
Caqui entero	0,3582	0,5707	0,1561

A diferencia de otros estudios (AESAN, 2013) realizados en planta piloto con condiciones de uso reales, en este caso realizado en planta piloto mediante una simulación el HEDP no se degrada.

La estimación de los residuos de ácido peracético, HEDP y DPA presentes en las frutas y hortalizas se llevó a cabo determinando, por diferencia de peso, el agua que queda retenida en cada tipo de fruta y hortaliza tras el tratamiento con la solución y considerando, posteriormente, que toda esa agua retenida se evapora dejando residuos de HEDP y DPA sobre las frutas y hortalizas. Para llevar a cabo la estimación de residuos de HEDP y DPA se utilizan las concentraciones medidas en las soluciones postratamiento dado que, en algunos casos, las concentraciones en las soluciones pretratamiento son inferiores a las esperadas (Tabla 8). De este modo, se considera un peor escenario ante posibles variaciones en la dosificación del coadyuvante tecnológico.

En el caso del ácido peracético, no se detecta en las aguas postenjuagado tal y como cabría esperar de su descomposición en ácido acético y agua (EFSA, 2014).

Tabla 8. Estimación de residuos (mg/kg) de HEDP y DPA en las frutas y hortalizas		
Muestras	HEDP	DPA
Lechuga cortada	0,1579	0,0078
Zanahoria cortada	0,1958	0,0152
Ajos pelados	0,0539	0,0034
Boniato entero	0,0929	0,0045
Aguacate entero	0,0511	0,0028
Mango entero	0,0069	0,0006
Caqui entero	0,0142	0,0023

6. Estudios y datos relativos a la inocuidad del DPA y el HEDP

Como ya se ha indicado, no hay una IDA establecida para el DPA y el HEDP. De forma similar al procedimiento seguido en el 2016 para este mismo coadyuvante tecnológico (AESAN, 2016), la evaluación del riesgo se basa en la determinación del margen de seguridad (MOS), considerando que cuando el MOS es >100 no existe riesgo para el consumidor. El MOS se calcula teniendo en cuenta el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) y la ingesta diaria estimada (IDE).

En este sentido, EFSA (2009) evaluó los picolinatos de cromo y cinc como complementos alimenticios basándose en el cálculo del MOS. Dicha evaluación concluye que los picolinatos no suponen un riesgo para el consumidor. Para ello, se estableció un NOAEL de 2100 mg/kg p.c./día para el ácido picolínico en base a un estudio llevado a cabo en ratas (NTP, 2008) (EFSA, 2009) y se estimó la exposición por el uso de picolinato de cinc (Zn) como fuente de Zn en 1,57 mg picolinato/kg p.c./día. En el caso del HEDP, se ha establecido un NOAEL de 50 mg/kg p.c./día en base a estudios llevados a cabo en ratas y conejos (EFSA, 2014).

7. Estudio de consumo y evaluación del nivel anticipado de ingesta de DPA y HEDP por el consumidor

Para realizar la estimación de la exposición se ha tenido en cuenta el país de la Unión Europea con el consumo más elevado (media y percentil 95 para solo consumidores) para cada producto, tanto para adultos, como niños de 1 a 3 años (*toddlers*), de acuerdo a la *Comprehensive European Food Consumption Database* de EFSA (2019b). Como criterio adicional, no se han tenido en cuenta los datos correspondientes a un número de consumidores <10 , excepto en el caso de que fueran los únicos datos disponibles (caquis en niños). En el caso de España, se han utilizado los datos de consumo recogidos en ENALIA (Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente) y ENALIA 2 (Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas), ambas incluidas en la *Comprehensive European Food Consumption Database*. En este sentido, en el caso de los adultos se han utilizado los consumos más elevados de lechugas (datos de España), zanahorias (Holanda), ajos (Rumania), boniatos (Francia), aguacates (Bélgica), mangos (Portugal)

y caquis (Estonia) (Tablas 9-10); y, en el caso de los niños (1-3 años), los consumos más elevados de lechugas (Holanda), zanahorias (Finlandia), ajos (Letonia), boniatos (Portugal), aguacates (Reino Unido), mangos (Reino Unido) y caquis (Estonia) (Tablas 11-12).

Tabla 9. Estimación de la exposición al DPA en adultos y cálculo del MOS				
Producto	Adultos			
	Consumo (g/kg p.c./día)		IDE (mg DPA/kg p.c./día)	MOS
Lechugas	Media	0,69	0,00000538	390 189 521
	P95	1,88	0,00001466	143 207 856
Zanahorias	Media	0,66	0,00001003	209 330 144
	P95	1,85	0,00002812	74 679 943
Ajos	Media	0,05	0,00000017	12 352 941 176
	P95	0,13	0,00000044	4 751 131 222
Boniatos	Media	0,87	0,00000392	536 398 467
	P95	1,66	0,00000747	281 124 498
Aguacates	Media	0,75	0,00000210	1 000 000 000
	P95	1,71	0,00000479	438 596 491
Mangos	Media*	1,80	0,00000108	1 944 444 444
	P95*	3,80	0,00000228	921 052 632
Caquis	Media	1,36	0,00000313	671 355 499
	P95	3,01	0,00000692	303 336 704

*Incluye mango, zumo y néctar de mango.

Tabla 10. Estimación de la exposición al HEDP en adultos y cálculo del MOS				
Producto	Adultos			
	Consumo (g/kg p.c./día)		IDE (mg HEDP/kg p.c./día)	MOS
Lechugas	Media	0,69	0,000109	458 922
	P95	1,88	0,000297	168 434
Zanahorias	Media	0,66	0,000129	386 913
	P95	1,85	0,000362	138 034
Ajos	Media	0,05	0,000003	18 552 876
	P95	0,13	0,000007	7 135 721
Boniatos	Media	0,87	0,000081	618 636
	P95	1,66	0,000154	324 225
Aguacates	Media	0,75	0,000038	1 304 631
	P95	1,71	0,000087	572 207
Mangos	Media*	1,80	0,000012	4 025 765
	P95*	3,80	0,000026	1 906 941
Caquis	Media	1,36	0,000019	2 589 064
	P95	3,01	0,000043	1 169 810

*Incluye mango, zumo y néctar de mango.

Para la obtención de las ingestas diarias estimadas (IDE), se consideran los residuos estimados de DPA y HEDP para cada producto (Tabla 8). En base a la ingesta diaria estimada y los NOAELs (2100 mg DAP/kg p.c./día y 50 mg HEDP/kg p.c./día) se calculan los márgenes de seguridad (MOS) (Tablas 9-12).

Tabla 11. Estimación de la exposición al DPA en niños (1-3 años) y cálculo del MOS				
Producto	Niños			
		Consumo (g/kg p.c./día)	IDE (mg DPA/kg p.c./día)	MOS
Lechugas	Media	1,37	0,00001069	196 518 810
	P95	2,75	0,00002145	97 902 098
Zanahorias	Media	2,60	0,00003952	53 137 652
	P95	6,58	0,00010002	20 996 641
Ajos	Media	0,16	0,00000054	3 860 294 118
	P95	0,38	0,00000129	1 625 386 997
Boniatos	Media	2,00	0,00000900	233 333 333
	P95	4,43	0,00001994	105 342 363
Aguacates	Media	1,36	0,00000381	551 470 588
	P95	3,91	0,00001095	191 815 857
Mangos	Media*	5,26	0,00000316	665 399 240
	P95*	13,71	0,00000823	255 288 111
Caquis	Media	4,15	0,00000955	220 010 477
	P95	6,81	0,00001566	134 073 932

*Incluye mango, zumo y néctar de mango.

Tabla 12. Estimación de la exposición al HEDP en niños (1-3 años) y cálculo del MOS				
Producto	Niños			
		Consumo (g/kg p.c./día)	IDE (mg HEDP/kg p.c./día)	MOS
Lechugas	Media	1,37	0,000216	231 136
	P95	2,75	0,000434	115 148
Zanahorias	Media	2,60	0,000509	98 216
	P95	6,58	0,001288	38 809
Ajos	Media	0,16	0,000009	5 797 774
	P95	0,38	0,000020	2 441 168
Boniatos	Media	2,00	0,000186	269 107
	P95	4,43	0,000412	121 493
Aguacates	Media	1,36	0,000069	719 466
	P95	3,91	0,000200	250 249
Mangos	Media*	5,26	0,000036	1 377 638
	P95*	13,71	0,000095	528 547
Caquis	Media	4,15	0,000059	848 464
	P95	6,81	0,000097	517 052

*Incluye mango, zumo y néctar de mango.

Los elevados valores obtenidos para el MOS (>>100) en todos los casos indicaría que no existe riesgo para el consumidor.

Conclusiones del Comité Científico

El Comité Científico, una vez evaluado el dossier de la solicitud de evaluación de la seguridad del uso de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (23 %), ácido acético (17 %), ácido peracético (15 %), ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfónico (HEDP) (<0,2 %) y ácido dipicolínico (DPA) ($\leq 0,01$ %) como coadyuvante tecnológico en el proceso de desinfección bacteriana del agua utilizada en el lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates en las plantas de procesado concluye que, basándose en la información facilitada por el solicitante y teniendo en cuenta la composición y condiciones de uso propuestas, el uso del coadyuvante tecnológico no implica riesgo para la salud del consumidor.

Las conclusiones de este informe se refieren exclusivamente a la solución objeto de evaluación como coadyuvante tecnológico en las condiciones de uso propuestas y con su composición actual, tanto en lo referido a sus componentes activos como a sus estabilizantes, no pudiéndose extender a otras formulaciones o condiciones distintas de las evaluadas. Debe tenerse en cuenta que los kg de fruta y hortalizas tratadas, las condiciones climáticas o la sociedad pueden influir en las concentraciones de los componentes del coadyuvante en las soluciones de lavado y por tanto, en sus eventuales residuos.

Esta evaluación no supone una autorización de uso ni afecta a usos distintos del uso como coadyuvante tecnológico en el proceso de la desinfección bacteriana del agua utilizada en el lavado de lechugas y zanahorias cortadas, ajos pelados, boniatos, caquis, mangos y aguacates en las plantas de procesado. Este uso implica un enjuagado final con agua potable, de forma consecutiva a la aplicación del agua de lavado con el coadyuvante tecnológico, de forma que se eliminen los posibles residuos en las frutas y hortalizas.

Los productos así procesados deberán cumplir con toda la legislación alimentaria que les sea de aplicación y, una vez que estén en el mercado, el operador deberá asegurar la ausencia de contaminantes, residuos o microorganismos indeseables, o su presencia por debajo de los límites máximos establecidos.

Referencias

- AESAN (2010). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Líneas Directrices de la documentación precisa para la evaluación de coadyuvantes tecnológicos que se pretenden emplear en la alimentación. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 12, pp: 79-93.
- AESAN (2011). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación al uso del peróxido de hidrógeno como coadyuvante tecnológico en el procesado de hemoderivados y cefalópodos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 15, pp: 11-32.
- AESAN (2013). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación al uso de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, ácido acético y ácido peracético como coadyuvante tecnológico para la desinfección bacteriana de cítricos y pimientos y el agua de lavado de los mismos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 18, pp: 53-69.
- AESAN (2016). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) en relación al uso de una

- solución acuosa de peróxido de hidrógeno, ácido acético y ácido peracético (23/17/15) como coadyuvante tecnológico para la desinfección bacteriana de cítricos y tomates y el agua de lavado de los mismos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 23, pp: 21-43.
- ANZFSC (2019). Australia New Zealand Food Standards Code. Standard 1.3.3 Processing aids. Disponible en: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2016C00196> [acceso: 19-11-19].
- Arrêté (2006). Arrêté du 19 de octobre 2006 relatif à l'emploi d'auxiliaires technologiques dans la fabrication de certaines denrées alimentaires. Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie. Journal Officiel de la République Française de 2 de diciembre de 2006. Disponible en: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000271061&dateTexte=20160309> [acceso: 19-11-19].
- BOE (2003). Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE 45 de 21 de febrero de 2003, pp: 7228-7245.
- DJC (2019). Department of Justice Canada. Food and Drug Regulations. Food Additives that may be used as Starch Modifying Agents. Disponible en: http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870/Full-Text.html [acceso: 19-11-19].
- EFSA (2005). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. *EFSA Journal*, 297, pp: 1-27.
- EFSA (2009). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on chromium picolinate, zinc picolinate and zinc picolinate dehydrate added for nutritional purposes in food supplements. *EFSA Journal*, 1113, pp: 1-41.
- EFSA (2014). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of peroxyacetic acid solutions for reduction of pathogens on poultry carcasses and meat. *EFSA Journal*, 12 (3): 3599.
- EFSA (2019a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Chemical hazards data – OpenFoodTox. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data> [acceso: 12-11-19].
- EFSA (2019b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Comprehensive European Food Consumption Database. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database> [acceso: 12-11-19].
- FDA (2019a). Food and Drug Administration. Direct Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe. §184.1366 Hydrogen peroxide. Disponible en: <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=3922fd7a-c44288a0e9e699cc3607b353&rgn=div8&view=text&node=21:3.0.1.1.14.2.1.102&idno=21> [acceso: 12-11-19].
- FDA (2019b). Food and Drug Administration. CFR-Code of Federal Regulations. Title 21-Food and Drugs, Sec. 173.315. Chemicals used in washing or to assist in the peeling of fruits and vegetables. Disponible en: http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9e43c8243ba638d9049d069fcc658ec5&mc=true&node=pt21.3.173&rgn=div5#se21.3.173_1315 [acceso: 12-11-19].
- FDA (2019c). Food and Drug Administration. CFR-Code of Federal Regulations. Title 21-Food and Drugs, Sec. 173.370 Peroxyacids. Disponible en: http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9e43c8243ba638d9049d069fcc658ec5&mc=true&node=pt21.3.173&rgn=div5#se21.3.173_1315 [acceso: 12-11-19].
- FDA (2019d). Food and Drug Administration. Inventory of Effective Food Contact Substance (FCS) Notifications. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=fcsListing> [acceso: 12-11-19].
- JECFA (2004). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Chemical and Technical Assessment. Hydrogen peroxide, peroxyacetic acid, octanoic acid, peroxyoctanoic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as components of antimicrobial washing solution. Disponible en: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/technical-assessments/en/> [acceso: 12-11-19].

- JECFA (2005). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Evaluation of certain food additives: sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report series 928. Geneva. pp: 8-17.
- JECFA (2006). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Safety evaluation of certain food additives. Prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series: 54.
- JECFA (2019a). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Evaluations of the JECFA. Disponible en: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx> [acceso: 12-11-19].
- JECFA (2019b). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Evaluations of the JECFA. Peroxy-acid antimicrobial solutions. Disponible en: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=4909> [acceso: 12-11-19].
- Monarca, S., Richardson, S.D., Feretti, D., Grottolo, M., Thruston, J.A.D., Zani, C., Navazio, G., Ragazzo, P., Zerbini, I. y Alberti, A. (2002). Mutagenicity and disinfection by-products in surface drinking water disinfected peracetic acid. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (2), pp: 309-318.
- NTP (2008). National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Technical Report Series No. 556, NIH Publication No. 8-5897. National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park (draft).
- Ohnogi, T., Ikeda, S. y Sumi, H. (2005). Anti-platelet aggregation and anti-blood coagulation activities of dipicolinic acid, a spore component of *Bacillus subtilis* Natto. *Food Science and Technology Research*, 3 (11), pp: 308-310.
- Ohnogi, T. y Sumi, H. (2011). The effects of dipicolinic acid on the Thrombolytic activity of human cells. *Journal of Food Biochemistry*, 35, pp: 370-380.
- Petri, E., Rodríguez, M. y García, S. (2015). Evaluation of Combined Disinfection Methods for Reducing *Escherichia Coli* O157:H7 Population on Fresh-Cut Vegetables. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12, pp: 8678-8690.
- UE (2004). Reglamento (CE) N° 853/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, por el que se establecen normas específicas de higiene de los alimentos de origen animal. DO L 139 de 30 de abril de 2004, pp: 55-205.
- UE (2008). Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008 sobre aditivos alimentarios. DO L 354 de 31 de diciembre de 2008, pp: 16-33.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la presencia y la seguridad de los plásticos como contaminantes en los alimentos

Número de referencia: AESAN-2019-007

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 26 de noviembre de 2019

Grupo de trabajo

Carmen Rubio Armendáriz (Coordinadora), Álvaro Daschner, Elena González Fandos, María José González Muñoz, María Victoria Moreno-Arribas, Pau Talens Oliag, Juana Bustos García de Castro (AESAN)

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Rosa María Giner Pons Universitat de València	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Montaña Cámara Hurtado Universidad Complutense de Madrid	Elena González Fandos Universidad de La Rioja	José Alfredo Martínez Hernández Universidad de Navarra	David Rodríguez Lázaro Universidad de Burgos
Álvaro Daschner Hospital de La Princesa de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Francisco José Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Carmen Rubio Armendáriz Universidad de La Laguna
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María José Ruiz Leal Universitat de València
Carlos Manuel Franco Abuín Universidad de Santiago de Compostela	Jordi Mañes Vinuesa Universitat de València	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Pau Talens Oliag Universitat Politècnica de València
Secretario técnico Vicente Calderón Pascual			

Resumen

El uso de plásticos está muy extendido tanto a nivel industrial como doméstico, como material de envasado de alimentos y como material de contacto con ellos, y, por ello, los plásticos y su impacto ambiental, especialmente en el medio marino, despiertan gran interés y preocupación. Los microplásticos han centrado la mayoría de los estudios realizados hasta ahora por su creciente presencia en el medio natural y su potencial para ser transferidos entre niveles tróficos. Es necesario no sólo una evaluación exhaustiva de la presencia de microplásticos en el medio ambiente y los alimentos sino, también, de sus efectos en la salud de las personas.

Este informe trata de revisar la presencia de microplásticos en alimentos y abordar la exposición dietética a los plásticos que acceden a la cadena trófica tras contaminar el medio ambiente.

Los datos de niveles de microplásticos en alimentos provienen, fundamentalmente, de pescado, moluscos y crustáceos. Entre los alimentos de origen no marino estudiados destacan el agua de

bebida y la sal, entre otros. Sin embargo, los datos de calidad sobre la ocurrencia de microplásticos en alimentos continúan siendo escasos, especialmente para alimentos no marinos. La determinación de polímeros plásticos no sólo precisa de la estandarización de métodos de análisis que permitan la reproducibilidad y la comparación de los resultados al tiempo que su monitorización sino de consenso en la definición, descripción y expresión de los resultados.

Los micro y nanoplásticos tienen el potencial de ser transferidos entre niveles tróficos y, por ello, la caracterización del riesgo y la evaluación de la exposición dietética a ellos constituye un reto actual para la seguridad alimentaria junto con el estudio del papel de los plásticos como vectores de otros contaminantes y microorganismos patógenos.

Con la información y datos actualmente disponibles no hay base suficiente para caracterizar la potencial toxicidad de los microplásticos en humanos. Los potenciales efectos de los microplásticos en la salud de los consumidores son aún desconocidos y precisan de más investigación. La carencia de un amplio conocimiento sobre la toxicocinética y toxicodinamia de estos contaminantes y de sus efectos sobre la salud impide efectuar una sólida caracterización del riesgo si bien muchos autores anticipan que el riesgo derivado de la exposición dietética a plásticos y derivados es bajo. A pesar de ello, la publicación de estudios experimentales y epidemiológicos que asocian la exposición prolongada a muy pequeñas dosis con efectos adversos mantiene viva esta creciente preocupación de la comunidad científica por la exposición dietética a los plásticos y sus aditivos.

El Comité Científico concluye que los niveles de exposición dietética totales a plásticos, microplásticos y nanoplásticos no pueden ser aún estimados y la caracterización del riesgo no puede concluirse si bien se sugiere que la investigación futura sobre estos contaminantes alimentarios aporte soluciones innovadoras que implementen medidas de mitigación/minimización de la exposición dietética del hombre al tiempo que la regulación de niveles máximos de sus principales moléculas en las distintas fuentes alimentarias.

El compromiso global de reducir, reutilizar o reciclar los materiales plásticos constituye la mejor herramienta para minimizar el impacto ambiental y sobre la salud de estos contaminantes.

Palabras clave

Plásticos, microplásticos, contaminantes.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the presence and safety of plastics as contaminants in food

Abstract

The use of plastics is widespread in both industry and domestic life as food packaging material and as a material that comes into contact with food. Therefore, plastics and their environmental impact, especially in the marine environment, arouse great interest and concern. Microplastics have been the focus of most of the studies carried out so far due to their growing presence in the natural environment and their potential to be transferred between trophic levels. It is necessary not only to make an exhaustive assessment of the presence of microplastics in the environment and food, but also of their effects on human's health.

This report attempts to review the presence of microplastics in food and address dietary exposure to plastics that access the food chain after contaminating the environment.

The data on levels of microplastics in foods come, mainly, from fish, molluscs and crustaceans. Among the non-seafoods studied, drinking water and salt stand out, among others. However, quality data on the occurrence of microplastics in food remain scarce, especially for non-seafoods. The determination of plastic polymers not only requires the standardisation of methods of analysis that allow for the reproducibility and comparison of the results alongside their monitoring but also a consensus on the definition, description and expression of the results.

Micro- and nanoplastics have the potential to be transferred between trophic levels and, therefore, the risk characterisation and the assessment of dietary exposure to them constitutes a current challenge for food safety alongside the study of the role of plastics as vectors of other contaminants and pathogenic microorganisms.

With the information and data currently available, there is insufficient information to characterise the potential toxicity of microplastics in humans. The potential effects of microplastics on the health of consumers are still unknown and require further research. The lack of extensive knowledge on the toxicokinetics and toxicodynamics of these pollutants and their health effects prevents from making a solid risk characterisation, although many authors expect that the risk derived from dietary exposure to plastics and derivatives is low. Despite this, the publication of experimental and epidemiological studies that associate prolonged exposure to very small doses with adverse effects keeps alive this growing concern of the scientific community regarding dietary exposure to plastics and their additives.

This Committee concludes that the exposure assessment of plastics, microplastics and nanoplastics cannot be assessed yet and the risk assessment cannot be concluded, although it suggests that future research on these food contaminants may provide innovative solutions for the implementation of measures that minimise human dietary exposure, and at the same time, regulate the maximum levels of their main molecules in foods.

The global commitment to reduce, reuse or recycle plastic materials is the best tool to mitigate the environmental and health impact of these pollutants.

Key words

Plastics, microplastics, contaminants.

Acrónimos

BBP	Bencil butilftalato
BPA	Bisfenol A
DEHP	di(2-etilhexil) ftalato
DnBP	di-n-Butil ftalato
EPS	Poliestireno expandido
PAHs	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
HDPE	Polietileno de alta densidad
LDPE	Polietileno de baja densidad
MP	Microplásticos
NOAEL	Nivel sin efecto adverso observable
NP	Nanoplásticos
PA	Poliamida
PAAM	Poliacrilamida
PC	Policarbonato
PCBs	Bifenilos policlorados
PE	Polietileno
PET	Tereftalato de polietileno
PLA	Ácido Poliláctico
PMMA	Polimetilmetacrilato
POM	Polioximetileno
PP	Polipropileno
PS	Poliestireno
PSU	Polisulfona
PVC	Policloruro de vinilo
PUR	Poliuretano

1. Introducción

El uso de plásticos está muy extendido tanto a nivel industrial como doméstico. En las últimas décadas se ha observado un incremento importante en su producción y utilización (Ogunola et al., 2018). Según la Estrategia Europea para el plástico en una economía circular publicada por la Comisión Europea en 2018, la producción mundial de plástico se ha multiplicado por veinte desde el decenio de 1960, alcanzando 322 millones de toneladas en 2015, y se calcula que se duplicará nuevamente durante los próximos 20 años.

El uso de plásticos como material de envasado de alimentos y como material de contacto con ellos también ha aumentado considerablemente (Van Eygen et al., 2017) (Smithers Pira, 2018) debido, principalmente, al crecimiento de la población, la expansión de los mercados y la necesidad de reducir el desperdicio de alimentos (Andrady y Neal, 2009) (Sohail et al., 2018). Se observa la presencia creciente de envases de plástico u otros productos de consumo que se desechan después de un uso breve, rara vez se reciclan y muchas veces acaban en las basuras, por ejemplo, pequeños envases, bolsas, tazas, tapas, pajas y cubiertos, en los que el plástico es muy utilizado dada su ligereza, bajo coste y carácter práctico (CE, 2018a).

La migración de sustancias plásticas desde los envases a los alimentos está regulada por el Reglamento (UE) N° 10/2011 sobre materiales y objetos plásticos (UE, 2011) y, aunque no es objeto del presente informe, se ha considerado oportuno incluir alguna referencia a este fenómeno tan ampliamente estudiado. Se espera que todos los materiales plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos sean lo suficientemente inertes para evitar la transferencia de moléculas que pudieran alterar la composición y características organolépticas del alimento y suponer un peligro (Serrano et al., 2014) (Fasano y Cirillo, 2018). El Reglamento (UE) N° 10/2011 define el límite de migración específica (LME) como la cantidad máxima permitida de una sustancia dada liberada desde un material u objeto en alimentos o en simulantes alimentarios. Mucho se ha publicado sobre la migración y todos los autores parecen coincidir en que la migración va a depender, entre otros factores, del tamaño de partícula (moléculas de pequeño tamaño con punto de ebullición bajo migrarán de forma más rápida que moléculas de mayor tamaño); la concentración inicial de la sustancia química en el plástico; el espesor y la cristalinidad; el tipo de alimento su contenido en grasa y su humedad; la temperatura y tiempo de almacenamiento y el área de contacto con el alimento (Fassano y Cirillo, 2018) (Hahladakis et al., 2018).

No hay duda que los plásticos y su dramático impacto ambiental, especialmente en el medio marino, despiertan gran interés y preocupación. Los microplásticos (MP), plásticos que oscilan entre 0,1 y 5000 μm , y los nanoplásticos (NP), partículas de plástico de aproximadamente 0,001 hasta 0,1 μm originados a partir de materiales de ingeniería o durante la fragmentación de desechos microplásticos (GESAMP, 2015), han centrado la mayoría de estudios realizados hasta ahora por su creciente presencia en el medio natural y su potencial para ser transferidos entre niveles tróficos (Cozar et al., 2014) (Koelman et al., 2015) (da Costa et al., 2016) (EFSA, 2016) (Auta et al., 2017) (Hernández et al., 2017) (Barboza et al., 2018) (Horn et al., 2019). Nano y microplásticos habitualmente se discuten por separado pero, recientemente, algunos informes los presentan juntos como "NMP" (SAPEA, 2019).

Se ha señalado que los plásticos representan entre el 80 y el 85 % de los desechos presentes en el mar y, sin duda, el aumento de la presencia de microplásticos en el medio marino conlleva un aumento de su presencia en los organismos marinos (Auta et al., 2017) (Ogunola et al., 2018). Cada año, entre 5 y 13 millones de toneladas de plástico (del 1,5 al 4 % de la producción mundial) acaban en los océanos. En Europa se generan anualmente unos 25,8 millones de toneladas de residuos de plástico y menos del 30 % de ellos se recogen para su reciclado y entre 150 000 y 500 000 toneladas de residuos de plástico acaban cada año en los océanos (CE, 2018a). Residuos plásticos han sido detectados tanto en los niveles más bajos de la cadena alimentaria, zooplancton, como en niveles más altos, invertebrados (crustáceos y moluscos) y vertebrados (distintos pescados). Especial atención merecen los crustáceos que se alimentan por filtración como es el caso de mejillones y ostras (Cole et al., 2011) (Van Cauwenberghe y Janssen, 2014) (Mathalon y Hill, 2014) (Van Cauwenberghe et al., 2015) (Desforges et al., 2015) (Brâte et al., 2016) (Auta et al., 2017) (Güven et al., 2017) (Jabeen et al., 2017) (Sun et al., 2017) (Barboza et al., 2018) (Ogunola et al., 2018). Incluso el uso en acuicultura y crianza de pollos y porcino de piensos procedentes de pescado contaminado con microplásticos ha sido identificada como otra ruta de acceso de MP a la cadena trófica (Bouwmeester et al., 2015) (Lusher et al., 2017).

Aunque menos estudiado, también se ha señalado que los microplásticos suponen un riesgo emergente para el ecosistema terrestre, encontrándose presentes en suelos de cultivo (Lv et al., 2019) y suelos destinados a la obtención de agua potable, así como en sistemas de filtración de aguas residuales (Eriksen et al., 2013) (Carr et al., 2016) (Souza Machado et al., 2018) (Corradini et al., 2019). Las fuentes de microplásticos que se encuentran en los ecosistemas terrestres no se conocen bien. Sin embargo, es muy probable que lodos de depuradora y el uso de estiércol animal como fertilizantes en agricultura introduzcan una cantidad importante de microplásticos en los suelos (SAPEA, 2019).

Aunque se empieza a considerar la biodegradación de plásticos (por poblaciones y comunidades microbianas tanto naturales como diseñadas) como una nueva estrategia que puede tener un papel relevante en la degradación del plástico (Drzyzga y Prieto, 2019), algunos autores sugieren que los plásticos no son claramente susceptibles a la biodegradación, sin embargo a través de diferentes procesos se fragmentan en microplásticos y nanoplásticos (Alimba y Faggio, 2019).

En lo que respecta a la utilización de plásticos reciclados en aplicaciones que estén en contacto con alimentos (por ejemplo, botellas de bebidas), el objetivo de la estrategia europea para el plástico en una economía circular (CE, 2018a) es dar prioridad a elevados niveles de seguridad alimentaria y, al mismo tiempo, ofrecer un marco claro y fiable para la inversión y la innovación en soluciones de economía circular. La Comisión Europea está decidida a concluir los procedimientos de autorización de más de un centenar de procesos de reciclado seguros. Asimismo, la Comisión Europea, en cooperación con la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), evaluará también la posible autorización del uso seguro de otros materiales plásticos reciclados, por ejemplo a través de una mejor caracterización de los contaminantes.

Sin embargo, la Comisión Europea también señala que algunos materiales que alegan propiedades de biodegradabilidad, como el plástico «oxodegradable» (actualmente se tramita la restricción de su uso en la Unión Europea), no ofrecen ninguna ventaja medioambiental con respecto a los

plásticos convencionales, mientras que su rápida fragmentación en trozos minúsculos es motivo de preocupación (CE, 2018a).

A pesar de que los detalles de los estudios que investigan el contenido de microplásticos en alimentos se encuentran en la declaración emitida por el Panel de Contaminantes de la Cadena Alimentaria de EFSA (2016), son muchos los autores que consideran que, mientras que el impacto ambiental de los desechos plásticos recibe una atención considerable por parte de la comunidad científica, los reguladores y la sociedad, el impacto en la salud humana de la contaminación por micro y nanoplásticos de alimentos y bebidas sigue siendo en gran medida desconocido (Barboza et al., 2018) (Gallo et al., 2018) (Waring et al., 2018) (Toussaint et al., 2019). Tanto el *Science Advice for Policy by European Academies* (SAPEA, 2019) como el *Norwegian Scientific Committee for Food and Environment* (VKM, 2019) coinciden en afirmar que con la información y datos actualmente disponibles no hay base suficiente para caracterizar la potencial toxicidad de los microplásticos en humanos. Incluso el pasado 22 de agosto de 2019, en un comunicado de prensa, la Organización Mundial de la Salud (OMS) solicitaba no sólo una evaluación exhaustiva de la presencia de microplásticos en el medio ambiente sino, también, de sus efectos en la salud de las personas (OMS, 2019).

Por todo ello, en estos momentos, la acumulación de plásticos no biodegradables y sus residuos (Thompson et al., 2009) (Jambeck et al., 2015) (Shahul et al., 2018) (Alimba y Faggio, 2019), la generación de microplásticos (MP) secundarios y nanoplásticos (NP) (Galloway, 2015) (Rocha-Santos y Duarte, 2015) (Galloway y Lewis, 2016) (Wright y Kelly, 2017) (Revel et al., 2018), la liberación de químicos peligrosos durante su fabricación y uso (Dematteo et al., 2013) (Biryol et al., 2017) (Caporossi y Papaleo, 2017) y el uso de plásticos reciclados (comportamiento y migración) y la transición a un sistema de plásticos sostenible (Geueke et al., 2018) (Guillard et al., 2018) (Karmaus et al., 2018) (Milius et al., 2018) (Hatti-Kaul et al., 2019) (Hees et al., 2019) son líneas de investigación muy activas.

Ante estos antecedentes, el presente informe trata de revisar la presencia de microplásticos en alimentos y abordar la exposición dietética a los plásticos que acceden a la cadena trófica tras contaminar el medio ambiente.

2. Plásticos, Microplásticos, Nanoplásticos y Aditivos de plásticos

Los plásticos son materiales orgánicos formados por largas cadenas de moléculas (polímeros) fáciles de moldear trabajando a distintas presiones y temperaturas. Tradicionalmente se han sintetizado a partir de derivados químicos del petróleo, aunque hoy en día se trabaja en el desarrollo de plásticos derivados de fuentes renovables como el ácido poliláctico (PLA) obtenido a partir de almidón y/o caña de azúcar o los polihidroxialcanoatos (PHA) de origen bacteriano (Mokhena et al., 2018) (Vatasever et al., 2019) (Zheng et al., 2019).

Los plásticos pueden clasificarse según distintos criterios. Desde el punto de vista estructural podemos hablar de tres grandes grupos: termoplásticos, plásticos termoestables y elastómeros. De estos tres grandes grupos, los termoplásticos y plásticos termoestables se usan con bastante frecuencia para la fabricación de envases, muchos de ellos para uso alimentario (PlasticsEurope, 2017). Aunque los elastómeros principalmente se usan en otros sectores como el textil, automovilístico o

del calzado, también tiene aplicaciones dentro del campo alimentario y en el diseño y desarrollo de nuevos envases.

Los termoplásticos son aquellos plásticos que pueden fundirse cuando se calientan y endurecerse cuando se enfrían tantas veces como se quiera, es decir, es posible recalentarlos, volver a darles forma y enfriarlos repetidamente. Entre ellos encontramos el tereftalato de polietileno (PET), polipropileno (PP), poliestireno (PS), polietileno (PE), polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), poliestireno expandido (EPS), policloruro de vinilo (PVC), polimetacrilato de metilo (PMMA), policarbonato (PC), poliamidas (PA) o las polisulfonas (PSU).

Los plásticos termoestables son aquellos plásticos que experimentan una transformación química cuando se calientan, creando una red tridimensional, de modo que después de calentarlos y darles forma no es posible volver a fundirlos para darles una nueva forma. Entre otros ejemplos encontramos el poliuretano (PUR), las resinas epoxi, resinas acrílicas, poliéster no saturado, éster de vinilo, resinas fenólicas, silicona, resinas de melanina o el fenol-formaldehído.

Los elastómeros, dada su gran elasticidad, ofrecen grandes posibilidades en el diseño y desarrollo de envases. Se están incorporando a nuevos sistemas como válvulas antiderrame, válvulas en tetinas para mejor succión o a cierres con el fin de conservar más tiempo el alimento una vez abierto.

Otro criterio muy extendido y utilizado para clasificar los plásticos es el sistema de codificación de SPI (Sociedad de la Industria de Plásticos) (ASTM, 2019). Se trata de un sistema internacional que permite distinguir la composición de resinas en los envases y otros productos plásticos. Los diferentes tipos de plástico se identifican con un número del 1 al 7 ubicado en el interior del signo de reciclado. A continuación, se enumeran algunas moléculas según esta codificación:

1. PET (tereftalato de polietileno): codificado con el número 1, es el plástico más común en envases de alimentos como botellas de agua, refrescos, zumos, aceites, entre otros.
2. HDPE (polietileno de alta densidad): codificado con el número 2, es un plástico más rígido y resistente al frío o calor. Se encuentra en envases de detergentes, botellas de leche, garrafas y bolsas de plástico.
3. PVC (policloruro de vinilo): codificado con el número 3, es utilizado en tuberías, cañerías o para envasar detergentes.
4. LDPE (polietileno de baja densidad): codificado con el número 4, está presente en bolsas de supermercado, bolsas de pan, plástico para envolver y botellas de agua.
5. PP (polipropileno): codificado con el número 5, se utiliza en la mayoría de recipientes para yogurt, sorbetes, tapas de botella, pajitas, entre otros.
6. PS (poliestireno): codificado con el número 6, se encuentra en tazas desechables de bebidas calientes y bandejas de carne.
7. Bajo la codificación 7, se encuentran "otros plásticos" obtenidos por mezclas de varias de estas resinas, o a través de otros materiales como el PC (policarbonato) o los plásticos biodegradables como el PLA (ácido poliláctico).

Los cinco polímeros más comúnmente empleados en envases de plástico son PE, PP, PET, PS y PVC (PlasticsEurope, 2016), aunque se usan otros como PC, PA, acrílicos, PLA o PUR para aplicaciones de

embalaje más específicas (PlasticsEurope, 2016) (Selke y Culter, 2016). Estudios recientes muestran que los polímeros menos comunes pueden llegar a representar más del 10 % de residuos de envases de plástico post-consumo recogidos para su reciclaje (Brouwer et al., 2018).

Según la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA, 2019) los plásticos pueden degradarse a microplásticos, partículas muy pequeñas de material plástico (su tamaño suele ser inferior a 5 mm) aunque también pueden fabricarse y añadirse deliberadamente a los productos con un fin específico.

Los Microplásticos (MP) (0,1-5000 μm) pueden ser clasificados según su origen en primarios o secundarios (SAPEA, 2019):

- **Microplásticos primarios:** son originalmente fabricados para tener ese tamaño. Se encuentran en productos de higiene personal como la pasta de dientes y productos cosméticos, así como en fibras textiles (lavado de ropa) llegando al medio marino a partir de las aguas residuales, ya que los sistemas de depuración no son capaces de eliminarlos, o bien a través del aire (Bouwmeester et al., 2015) (EFSA, 2016) (Auta et al., 2017). Estos microplásticos añadidos intencionadamente a los productos suponen una proporción relativamente pequeña de todos los que se encuentran en el mar. No obstante, puesto que son relativamente fáciles de prevenir y como respuesta a la inquietud pública, varios países han adoptado ya medidas para restringir su utilización, mientras que la industria de los cosméticos también ha tomado medidas de manera voluntaria. Varios Estados miembros de la Unión Europea están considerando o prevén prohibiciones (CE, 2018a). Asimismo, en consonancia con los procedimientos REACH (*Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) para restringir las sustancias que suponen un riesgo para el medio ambiente o la salud, la Comisión Europea ha iniciado el proceso para restringir la utilización de los microplásticos añadidos deliberadamente, solicitando a la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas que revise la base científica para una actuación normativa a escala de la Unión Europea (CE, 2018a).
- **Microplásticos secundarios:** se originan a partir de la fragmentación de plásticos mayores debido a la exposición de la luz ultravioleta y las bajas temperaturas de los océanos o la abrasión mecánica. Sus fuentes marinas incluyen los equipos de pesca y las aguas residuales de embarcaciones. Sus fuentes terrestres incluyen las bolsas de plásticos, los materiales de envasado y los desechos de la industria de plásticos. Se estima que la emisión de microplásticos secundarios en el medio marino es entre 68 500 y 275 000 toneladas al año (EFSA, 2016) (Auta et al., 2017).

Los Nanoplásticos (NP) son definidos como aquellos plásticos con menos de 999 nm (Hartmann et al., 2019), es decir, con dimensiones entre 0,001 y 0,1 μm . Los NP detectados en alimentos es probable que procedan de otras fuentes distintas del alimento en sí, por ejemplo, de coadyuvantes de elaboración, del agua, del aire o de la liberación de maquinaria, equipos y textiles. Es posible que la cantidad de nanoplásticos aumente durante el procesado y, hasta el momento, se desconoce el efecto de otros procesos, como la cocción y el calentado, sobre su contenido. La cinética y el mecanismo de acción de los nanoplásticos en el tracto gastrointestinal y otros sistemas es aún desconocida (Koelman et al., 2015). Se sospecha que su capacidad para atravesar barreras biológicas y su alta área superficial

tienen implicaciones significativas en los mecanismos de bioacumulación y bioamplificación de otros contaminantes (Pinto da Costa et al., 2016).

Los plásticos incorporan diferentes aditivos que se agregan de forma intencionada durante el proceso de fabricación o procesamiento del plástico, para mejorar sus propiedades, rendimiento y funcionalidad (Harper, 2006). Se estima que los microplásticos pueden contener una media del 4 % de aditivos (EFSA, 2016). La migración, liberación, destino e impacto ambiental durante su uso, eliminación y reciclaje ha sido revisada (Halden, 2010) (Hahladakis et al., 2018). Destacan por su amplio uso los aditivos plastificantes, retardantes de llama, antioxidantes, captadores de ácido, estabilizadores de luz y calor, lubricantes, pigmentos, agentes antiestáticos, compuestos deslizantes y estabilizadores térmicos. Cada uno de ellos juega un papel distinto en la mejora de las propiedades del producto plástico y suelen clasificarse en cuatro categorías (Hansen et al., 2013) (Hahladakis et al., 2018):

- Aditivos funcionales:
 - estabilizadores, agentes antiestáticos, retardantes de llama, plastificantes, lubricantes, agentes deslizantes, agentes de curado, agentes espumantes, biocidas, entre otros.
- Colorantes.
- Agentes de relleno.
- Agentes de refuerzo.

La preocupación por los plásticos deriva también de su capacidad para adsorber contaminantes tanto orgánicos como inorgánicos (hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), bifenilos policlorados (PCBs) y metales, entre otros) presentes en el medio ambiente y agua, y transferirlos a la cadena alimentaria. Así, se han encontrado concentraciones de hasta 2750 ng/g de PCB y 24 000 ng/g de HAP en microplásticos (EFSA, 2016) (Wright y Kelly, 2017) (Barboza et al., 2018). Incluso los nanoplasticos podrían ser vectores eficientes de Pb y, probablemente de muchos otros metales (Davranche et al., 2019). También se ha señalado el papel de los microplásticos como vectores de microorganismos patógenos (VKN, 2019).

Los materiales plásticos en contacto con alimentos, deben cumplir las disposiciones del Reglamento (UE) N° 10/2011 (UE, 2011) y, en lo que respecta a la determinación de plásticos, los métodos de análisis continúan siendo limitados y se mantiene la necesidad de desarrollar y estandarizar métodos analíticos con la finalidad de identificar, cuantificar y evaluar su presencia en los alimentos. Esta necesidad urgente de desarrollar y refinar los métodos analíticos para la identificación y caracterización de nano y microplásticos en diferentes matrices ha sido señalada por EFSA (2016), Lusher et al. (2017) y SAPEA (2019). En esta misma línea, el reciente informe sobre microplásticos de la *Norwegian Scientific Committee for Food and Environment* (VKM, 2019) recomienda que se inicie una armonización internacional del muestreo de microplásticos, el procesamiento de muestras, los métodos analíticos y los informes para mejorar la calidad (QA/QC: *Quality Assessment/Quality Control*) y la comparabilidad entre estudios. Dicha armonización no necesariamente debe dar como resultado estándares internacionales porque llevaría tiempo desarrollarlos y acordarlos.

Asimismo, si bien los métodos normalizados para la determinación de la migración global en materiales plásticos en contacto con alimentos siguen las pautas indicadas por el Reglamento, así como por la norma UNE-EN 1186 "*Materiales y artículos en contacto con productos alimenticios*.

Plásticos" (UNE, 2002), no ocurre lo mismo para los métodos de migración normalizados para sustancias individuales, debido a que estos no se encuentran plenamente desarrollados.

3. Datos toxicológicos y efectos sobre la salud de los plásticos

Sobre la toxicocinética, los mecanismos de acción, la toxicidad y posibles efectos de los plásticos y sus fragmentos (micro y nanoplásticos), existe, en general, muy poca información y, en especial, muy pocos estudios en humanos. Por el contrario, algunos monómeros o aditivos de los plásticos han sido objeto de más atención por parte de la comunidad científica y gozan, incluso, de reglamentación en lo que respecta a su presencia en los alimentos y sus límites de ingesta. Así, el Reglamento (UE) 2018/213 regula el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos (UE, 2018) modificando el Reglamento (UE) N° 10/2011 (UE, 2011).

Aún se desconoce la tasa de absorción de los distintos polímeros plásticos a lo largo del tracto digestivo y, la información existente sobre su distribución, tejidos diana, metabolismo y eliminación, es aún limitada. A pesar que el pequeño tamaño de los microplásticos favorece su translocación a través de las membranas gastrointestinales mediante mecanismos similares a la endocitosis y su distribución en tejidos y órganos, se sospecha que la absorción de microplásticos es limitada ($\leq 0,3\%$) y que sólo la fracción más pequeña (tamaño $< 1,5\ \mu\text{m}$) es capaz de distribuirse en el organismo (EFSA, 2016) (Alimba y Faggio, 2019). Un reciente estudio en heces humanas ha demostrado su eliminación por vía fecal con una mediana de 20 microplásticos (50 a 500 μm de tamaño) por 10 g de heces humanas detectando hasta nueve tipos de plástico entre los que el polipropileno (PP) y el tereftalato de polietileno (PET) resultaron los más abundantes (Schwabl et al., 2019).

Respecto los mecanismos de acción existen sospechas sobre su similitud con los observados en animales donde los microplásticos se han relacionado con alteraciones en varias vías moleculares y celulares (Avio et al., 2015) (Alimba y Faggio, 2019).

A las partículas de microplástico inferiores a 150 μm se les atribuye la capacidad inherente de inducir bloqueo intestinal o abrasión tisular lo que puede derivar en lesiones en el revestimiento intestinal, morbilidad y mortalidad (Peda et al., 2016) (Rodríguez-Seijo et al., 2017) (Alimba y Faggio, 2019). Un reciente estudio experimental demuestra que los microplásticos de polisetireno (PS) vía oral, además de reducir la secreción de moco intestinal y alterar la función de la barrera intestinal, inducen una alteración de la diversidad de la microbiota intestinal y cambios en el metabolismo (Jin et al., 2019). Asimismo, no se descarta que la exposición a micro y nanoplásticos pueda afectar de manera aumentada a pacientes con patologías subyacentes que tengan aumento de la permeabilidad intestinal o una alteración de la barrera hematoencefálica (Waring et al., 2018).

La absorción gastrointestinal, el transporte en el epitelio intestinal y la respuesta al estrés oxidativo como consecuencia potencial de la exposición a microplásticos han sido estudiados tanto *in vitro* como *in vivo*. Los datos *in vivo* muestran la ausencia de lesiones detectables histológicamente y respuestas inflamatorias pues los microplásticos no parecen interferir con la diferenciación y activación del modelo de macrófagos humanos (Stock et al., 2019). Según estos autores, la exposición oral a partículas microplásticas de polisetireno no presenta riesgos de salud agudos relevantes para los mamíferos (Stock et al., 2019).

Entre los efectos tóxicos de los microplásticos en animales marinos se incluyen aumento de la mortalidad, reducción de la masa corporal o metabolismo, cambios en el comportamiento y de la fertilidad, neurotoxicidad y estrés oxidativo (Barboza et al., 2018) (Guzzetti et al., 2018) (Wang et al., 2019). Asimismo, parece ser que los microplásticos aumentan la desregulación de la expresión génica requerida para el control del estrés oxidativo y activan la expresión de la vía de señalización del factor nuclear relacionado con el factor E2 (Nrf) en vertebrados e invertebrados marinos siendo, estas alteraciones, responsables de la inducción microplástica de estrés oxidativo, respuestas inmunológicas, inestabilidad genómica, alteración del sistema endocrino, neurotoxicidad, anormalidades reproductivas, embriotoxicidad e incluso toxicidad transgeneracional (Alimba y Faggio, 2019).

Se desconoce si los microplásticos ingeridos pueden degradarse a nanoplásticos en el tracto gastrointestinal pero, respecto a la toxicidad de los nanoplásticos, muchos postulados sobre sus efectos se basan en conocimiento sobre micropartículas en general. Éstas han demostrado ser capaces de afectar al sistema reproductor y atravesar la barrera hematoencefálica afectando al sistema nervioso central (Waring et al., 2018). Algunos nanomateriales de ingeniería han mostrado efectos tóxicos, sin embargo, faltan datos de toxicidad para los nanoplásticos para la caracterización del riesgo humano y todavía no es posible extrapolar datos de un nanomaterial a otro. Los datos existentes sobre NP son limitados y la mayoría de los diseños experimentales en animales no permiten construir una relación dosis-efecto. Además, los pocos estudios publicados usan nanopartículas sintetizadas, mayoritariamente poliestireno de tamaño nano, y se desconoce si éstos representan realmente a los nanoplásticos del medio ambiente (SAPEA, 2019).

En 2016, el informe de EFSA sobre la presencia de micro y nanoplásticos en alimentos sugería, que no había datos suficientes de toxicidad o toxicocinética en ese momento para una evaluación de riesgo en el hombre (EFSA, 2016). Actualmente, si bien aún limitada, la información toxicológica disponible sobre algunos plásticos y monómeros o aditivos de los plásticos es más amplia. A continuación se resumen información toxicológica relevante para la exposición oral:

- Toxicidad aguda, crónica y por dosis respetadas por vía oral:
 - PEAD (Polietileno de alta densidad): rata > 5000 mg/kg (MSDS, 2008), rata = 4000 mg/kg (MSDS, 2018a).
 - PVC: rata > 2000 mg/kg (MSDS, 2018b).
 - PP (Polipropileno): NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) = 8 g/kg (ratón) (MSDS, 2006).
 - PS (Poliestireno) (Eltemsah y Bøhn, 2019):
 - exposición aguda: no es extremadamente tóxico para *Daphnia magna* a las 48 horas pero causa mortalidad adicional a las 120 horas siendo los juveniles un 50 % más sensibles que los adultos.
 - exposición crónica: los juveniles de *Daphnia magna* muestran una mayor sensibilidad y se observa un aumento leve de la mortalidad, reducción del crecimiento y estimulación de la reproducción temprana a costa de la reproducción posterior. Tanto la tasa de crecimiento de las *Daphnia magna* madres como el tamaño corporal de los recién nacidos disminuyen con el aumento de la dosis de microplásticos.

- Monómeros o aditivos de los plásticos (Tabla 1):
 - Bisfenol A: DL₅₀ por vía oral > 2000-5000 mg/kg (rata). Toxicidad por dosis repetida: LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) (oral) = 600 mg/kg p.c./día (rata) (MSDS, 2019a).
 - Bisfenol S: DL₅₀ por vía oral = 2830 mg/kg (rata) (MSDS, 2019b).
 - BBP (Bencil butilftalato): DL₅₀ por vía oral = 2330 mg/kg (rata), y > 10 000 mg/kg (conejo). La CL₅₀ en rata es > 6,7 mg/l/4 horas (MSDS, 2016). NOAEL = 50 mg BBP/kg p.c./día (EFSA, 2019).
 - Ácido orto-ftálico: DL₅₀ vía oral = 7900 mg/kg (rata) (MSDS, 2018c).
 - DEHP (Di(2-etilhexil) ftalato): NOAEL = 4,8 mg DEHP/kg p.c./día (EFSA, 2019).
 - DBP (Dibutilftalato): LOAEL = 2 mg DBP/kg p.c./día (EFSA, 2019).
 - DINP (Ftalato de diisononilo): NOAEL = 15 mg DINP/kg p.c./día (EFSA, 2019).

Tabla 1. Datos toxicológicos disponibles para algunos monómeros o aditivos de los plásticos					
	Bisfenol A (BPA) (80-05-7)	Bisfenol S (80-09-1)	di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) (117-81-7)	Bencil butilftalato (BBP) (85-68-7)	Ácido orto-ftálico (88-99-3)
DL ₅₀ oral	>2000-5000 mg/kg Rata machos y hembras	2830 mg/kg (rata)	No se clasificará como toxicidad aguda	2330 mg/kg (rata) > 10 000 mg/kg (conejo) CL ₅₀ (rata) > 6,7 mg/l/4 horas	7900 mg/kg (rata)
Mutagenicidad	Test de Ames negativo Test en células germinales de ratón negativo	Test de Ames negativo Mutagenicidad (ensayo de micronúcleos), ratón negativo	No se clasificará como mutágeno en células germinales	No clasificado	Genotoxicidad <i>in vitro</i> Prueba de Ames <i>Salmonella typhimurium</i> Resultado: negativo

- Carcinogenicidad: El PVC está clasificado en el grupo 3 (no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para el hombre) por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, 1987).
- Toxicidad para la reproducción: Existen pocos datos relativos a toxicidad para la reproducción. No parece haber efectos por parte del polietileno de alta densidad (PEAD), aunque el producto no ha sido ensayado y la valoración ha sido calculada a partir de las propiedades de sus componentes individuales. PVC y PS no han sido clasificados y para polietileno de baja densidad (PEBD) y PP no se conoce ningún efecto. En lo que respecta a los monómeros o aditivos de los plásticos, BAP, BPS y ácido orto-ftálico no presentan datos disponibles. Sin embargo, DEHP y BBP pueden dañar al feto y perjudicar a la fertilidad.
- Mutagenicidad: PVC, PS y PEBD no han sido clasificados para toxicidad mutagénica o genotóxica. La estructura química del PEAD no muestra ninguna sospecha de mutagenicidad. Tampoco se ha registrado toxicidad genética *in vitro*, si bien el producto no ha sido ensayado y la valoración ha sido calculada a partir de las propiedades de sus componentes individuales. Para el resto de los plásticos mencionados no hay datos disponibles en este sentido.

- Teratogenicidad: La información de la que se dispone sobre teratogenicidad es muy escasa. Tan solo se conoce que el PEAD no produce este efecto. Respecto a los monómeros o aditivos de los plásticos no hay información disponible.

Respecto a los monómeros o aditivos de los plásticos (bisfenol y ftalatos, principalmente), la toxicidad del Bisfenol A (BPA) ha sido ampliamente estudiada y EFSA ha publicado recientemente (EFSA, 2019) una opinión científica actualizando la evaluación del riesgo de algunos ftalatos. Desde 2009 la *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES, 2013) reconoce cuatro efectos adversos del BPA: alteraciones en el desarrollo neuroconductual, alteraciones sobre el aparato reproductor femenino, alteraciones del metabolismo y obesidad, y efectos sobre la glándula mamaria. Destaca la validación por ANSES de datos *in vitro* e *in vivo* significativos que demuestran la alteración del aprendizaje y la memoria a través de alteraciones en la vía estrogénica. Se interpreta que estos estudios animales hacen posible, vía mecanismos similares, que la exposición a BPA altere las capacidades cognitivas humanas. El Panel de la opinión de EFSA en 2015 subrayó que la clasificación inicial de estimación de probabilidad de los posibles efectos mencionados para BPA solo se aplica a la identificación de peligro y no a la evaluación del riesgo humano de la exposición a BPA (EFSA, 2015). Dada la relevancia de este componente de los plásticos, EFSA se comprometió a comenzar en 2018 una nueva evaluación de riesgo para el BPA apostando por un nuevo y transparente algoritmo y protocolo de evaluación y peligro e incluyendo estudios humanos transversales y de única medición (EFSA, 2017).

La información sobre otros bisfenoles es muy limitada, pero se sospecha que los efectos cualitativos sobre los receptores endocrinos se encuentran en el rango del BPA. Para el Bisfenol S, por ejemplo, se ha postulado el potencial de producir estrés oxidativo, inducir obesidad o en estudios animales con peces cebra un comportamiento de hiperactividad. De forma general los peligros de salud potenciales parecen estar en el mismo orden de magnitud que el BPA (Wu et al., 2018).

Los ftalatos también han sido clasificados como químicos disruptores endocrino y la dieta ha sido identificada como la principal ruta de exposición en el hombre. Estudios experimentales con animales han demostrado malformaciones del sistema reproductivo masculino y feminización (Foster, 2006). Otros estudios sugieren un efecto sobre el eje tiroideo y la respuesta inmune.

Además de los datos toxicológicos existen muchos estudios sobre los posibles efectos para la salud, que podrían derivarse de la exposición a niveles muy bajos de componentes monómeros, aditivos o sus combinaciones usados en los plásticos, frecuentemente con manifestación muy tardía. Especial mención hay que hacer aquí a los efectos de disrupción endocrina de los bisfenoles y ftalatos. Estudios académicos (sobre todo epidemiológicos y experimentales en animales de laboratorio) hacen plausible varios de los efectos que abajo se detallan, mientras que a falta de pruebas toxicológicas para esos postulados existe cierta controversia en la literatura científica y las valoraciones discordantes en diferentes agencias de riesgo.

Se considera necesario hacer mención en el presente informe a estos efectos y controversia sobre bisfenoles y ftalatos, ya que existe una preocupación social alta, advertida por la Comisión Europea (CE, 2018b). Por ello, en esta sección se detallan especialmente aquellos efectos adversos

para la salud, que en las distintas evaluaciones de riesgo no han superado los criterios necesarios para tenerlos en cuenta, pero que en estudios académicos (epidemiológicos y experimentales) se postulan de importancia.

Bisfenol A (BPA)

En el informe de EFSA (2015) se aplicó un algoritmo de identificación de peligro para BPA, en el que no alcanzaron criterio suficiente para caracterización de peligro otros grandes grupos de posibles efectos adversos como son los efectos sobre la reproducción y desarrollo, efectos neurológicos, neuroconductuales y neuroendocrinológicos, efectos inmunológicos, efectos cardiovasculares, efectos metabólicos, genotoxicidad, carcinogenicidad, cambios proliferativos y cambios morfológicos relacionados potencialmente con carcinogénesis (Tabla 2).

En cuanto a los posibles efectos adversos del BPA sobre la salud, pero para los que no se ha procedido a la caracterización de peligro en la última opinión de EFSA al no pasar los criterios y evaluarse en la identificación de peligro en la escala como “menos que probable” destacan:

- **Disrupción endocrina del BPA:** el BPA es clasificado como estrogénico-mimético de potencial débil al unirse al receptor de estrógeno ER β y ER α , aunque comparado con estradiol la afinidad es unas 10 000 veces menor (Kuiper et al., 1998) (Halden, 2010). También se ha demostrado la capacidad de BPA de afectar la homeostasia tiroidea. Los efectos a dosis bajas son mediados por vías de señalización endocrina que han evolucionado como amplificadores potentes (Welshons et al., 2003), ocasionando efectos importantes en respuesta a dosis muy bajas. Aun así, no existe consenso general en su clasificación como disruptor endocrino al no darse los tres criterios: actividad endocrina, adversidad y causalidad entre dicha actividad endocrina y los efectos.
- Estudios animales de BPA han postulado efectos adversos a diferentes dosis, en muchas ocasiones mucho más bajas que la incluida como BMDL₁₀ (Límite mínimo de confianza para la dosis de referencia) de 8960 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$ (EFSA, 2015): entre ellos se describen alteraciones de crecimiento, hormonales, cromosómicas, inmunológicas, de comportamiento (Halden, 2010).
- Estudios epidemiológicos (sin poder inferir conclusiones sobre la causalidad) han encontrado asociaciones entre los niveles de BPA en mujeres y obesidad, hiperplasia endometrio, abortos recurrentes y síndrome del ovario poliquístico. Los niveles encontrados en sangre humana se encuentran dentro o encima de las concentraciones para las que se ha demostrado *in vitro* alteraciones de la función en tejidos humanos (Vom Saal y Hughes, 2005).

Hay estudios que demuestran efectos adversos solo a dosis bajas y no a dosis altas, reflejado en una curva dosis-respuesta de U invertida: cambios en la expresión de receptores o de sistemas de retroalimentación neuroendocrina (Vom Saal y Hughes, 2005). La ventana vulnerabilidad para la exposición en que se producen la mayoría y los más graves efectos adversos corresponden al desarrollo embrionario durante la exposición de las mujeres embarazadas.

Existe la posibilidad que el BPA estuviera asociado al cáncer de próstata (Di Donato et al., 2017) pudiendo producir un efecto pro-inflamatorio, mientras que una estimulación estrogénica del varón mayor podría ser potencialmente responsable de una hiperplasia de próstata.

Tabla 2. Algoritmo de evaluación de riesgo del BPA según informe EFSA (2015)

	Clasificación para la identificación del peligro	Razones más importantes para la clasificación	Sigue algoritmo a caracterización del peligro
Toxicidad general	Probable	Identificación del NDAEL	Si
Efectos sobre la reproducción y desarrollo	Igual probable que improbable	Estudios contradictorios y variables Relevancia biológica de resultados de estudios murinos No se puede establecer nexo causal	No
Efectos neurológicos, neuroconductuales y neuroendocrínicos	Igual probable que improbable	Asociaciones epidemiológicas no consistentes Metodología incompleta de estudios animales No se puede establecer nexo causal	No
Efectos inmunológicos	Igual probable que improbable	Estudios con limitaciones metodológicas No se puede establecer nexo causal	No
Efectos cardiovasculares	Igual probable que improbable	Estudios transversales no útiles No se puede establecer nexo causal	No
Efectos metabólicos	Igual probable que improbable	La mayoría de los estudios son transversales e inconsistentes No se puede establecer nexo causal	No
Genotoxicidad	No probable	Los estudios apoyan que BPA no es mutagénico	No
Carcinogenicidad	No probable a igual probable que improbable	Debilidad de los estudios murinos. Falta de estudios epidemiológicos convincentes	No. Tampoco incluido en la evaluación de incertidumbre
Cambios proliferativos y morfológicos relacionados potencialmente con carcinogénesis	Probable	Nuevos estudios evidencian efectos de BPA sobre la proliferación y diferenciación de varios tejidos	Si
Estudios mecanísticos	-	Estudios apoyan efecto de BPA sobre homeostasis hormonal, expresión genética, efectos citogenéticos y epigenéticos Pero ningún efecto contribuye sustancialmente a la comprensión de los efectos potenciales en humanos	-

En cuanto a los posibles efectos inmuno-tóxicos existen estudios animales que demuestran un efecto dosis-respuesta para inflamación pulmonar alérgica, mientras que otros estudios son contradictorios (Kimber, 2017). Evidencias experimentales postulan mecanismos inmunológicos como la activación de la vía inmunológica Th2, o el aumento de producción de citoquinas como la IL-4 (Xie et al., 2016) y la degranulación de mastocitos (Robinson y Miller, 2015). Estudios de cohorte que intentan esclarecer el posible papel del BPA y la aparición de asma no han ayudado a esclarecer el papel de BPA, quedan muchas incertidumbres y no se ha podido establecer un nexo causal entre BPA y los efectos inmunológicos en humanos.

Ftalatos

La controversia sobre la disrupción endocrina de los ftalatos se deriva de estudios epidemiológicos que muestran una asociación entre los niveles en orina materna de diferentes metabolitos de ftalatos y una distancia anogenital reducida en lactantes varones (Swan et al., 2005). En 2009 se señaló la inexistencia de suficientes estudios epidemiológicos para establecer nexos causales y la relevancia de la co-exposición con otros posibles disruptores endocrinos (Meeker et al., 2009). Posteriormente, la exposición prenatal se ha asociado a niveles hormonales en los lactantes y efectos sobre el comportamiento neuroconductual del niño, así como a cambios en el tiempo de gestación (Serrano et al., 2014). En población adulta la exposición se asocia con marcadores de función testicular en varones, endometriosis en mujeres y telarquia precoz (Serrano et al., 2014). Otros estudios revisados por Serrano et al. (2014) sugieren un efecto sobre el eje tiroideo y la respuesta inmune. DINP como sustitutivo de DEHP ha sido declarado carcinogénico en California (CalEPA, 2017). Una asociación de ftalatos con el asma también ha sido postulada, pero los estudios no son concluyentes. Como con los bisfenoles se ha demostrado que los ftalatos pueden inducir una respuesta inmunológica Th2, degranulación de mastocitos o producción de citoquinas IL-4 o TNF- α . Además el riesgo de padecer asma en la infancia es más alto en madres con concentraciones elevadas de BBP y DNBP (Robinson y Miller, 2015).

EFSA está, actualmente, revisando la presencia y efectos de los ftalatos en materiales de contacto con alimentos si bien se mantiene la ingesta diaria tolerable grupal (TDI) de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día establecida para cuatro de las sustancias: di-butilftalato (DBP), ftalato de butilencilo (BBP), ftalato de bis (2-etilhexilo) (DEHP) y di-isonilftalato (DINP) y una reciente opinión del EFSA CEP Panel (*EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids*) ha sido publicada (EFSA, 2019) estimando la exposición dietética en Europa tal y como se citará más adelante.

4. Plásticos en alimentos

No se discute la creciente preocupación y sensibilización que suscita la presencia de plásticos en alimentos tanto para la población como entre la comunidad científica. Son numerosas las iniciativas globales y locales que a nivel colectivo e individual tratan de abordar esta problemática.

Por grupos de alimentos, los datos de niveles de microplásticos disponibles provienen, fundamentalmente, de pescado, moluscos y crustáceos (Tabla 3) pero también de otros alimentos como la sal de mesa, la miel y la cerveza (Tabla 4) y agua de bebida (Tabla 5). Sin embargo, estos datos son aún escasos, especialmente en alimentos de origen no marino, y no hay consenso en la bibliografía

disponible sobre las concentraciones detectadas debido a la falta de una armonización y validación de las metodologías, y especialmente en la comparación entre estudios. En conjunto, esto significa que no existe una visión completa y equilibrada sobre la presencia de microplásticos en alimentos y agua potable (SAPEA, 2019). Adicionalmente, en relación con los nanoplásticos la información sobre su presencia en alimentos es, prácticamente, inexistente.

El tamaño de las partículas microplásticas presentes en alimentos es muy variable tal y como se señala en las tablas 3-5. Si bien el tamaño de los microplásticos oscila entre 0,1 y 5000 μm , en algunos casos se han señalado tamaños de partículas microplásticas superiores a 5000 μm , llegando incluso a 9000 μm (Liebezeit y Liebezeit, 2013) (Renzi et al., 2018). Otro aspecto a tener en cuenta es la morfología de las partículas microplásticas en alimentos y agua. Se ha descrito la presencia de fibras, fragmentos, películas, filamentos, gránulos (Neves et al., 2015) (Renzi y Blašković, 2018). Para uniformizar Hartmann et al. (2019) proponen la clasificación en cinco tipos de partículas según la morfología y estructura: esferas, cilindros, fragmentos, películas y fibras.

A continuación se presenta una revisión de la bibliografía considerada sobre la presencia de plásticos en distintos grupos de alimentos.

4.1 Plásticos en alimentos de origen marino

En los estudios en los que se ha determinado el contenido de microplásticos en especies de alimentos de origen marino, los datos se encuentran en diferentes unidades, por ejemplo, número de partículas/organismo marino o número de partículas/g de peso húmedo. Esta diferente nomenclatura dificulta la comparación de resultados y estudios (Tabla 3).

La presencia de microplásticos se ha observado en especies de pescado, crustáceos y moluscos de consumo humano, especialmente se han detectado en estómago y tracto gastrointestinal, así como en hígado y branquias (Neves et al., 2015) (Barboza et al., 2018). En general, el consumidor elimina y no ingiere el estómago y los intestinos del pescado por lo que la contaminación con plásticos de estos tejidos no constituye una fuente de exposición dietética significativa para la población general. Sin embargo, en el caso de crustáceos, moluscos y algunas especies de pescados pequeños (anchoas y sardinas, por ejemplo), es habitual el consumo del producto completo incluido el tracto digestivo por lo que en estos casos la contaminación con MP de estos tejidos debe de considerarse en la evaluación de la exposición dietética (EFSA, 2016) (Barboza et al., 2018) (Waring et al., 2018). Algunos estudios sin embargo, indican la presencia de microplásticos en músculo de pescado y crustáceos (tejidos comestibles) por lo que deben ser consideradas claras fuentes dietéticas de microplásticos para los consumidores (Abassi et al., 2018) (Akhbarizadeh et al., 2018).

Neves et al. (2015) examinaron el contenido del tracto digestivo de 26 especies de peces comerciales en la costa portuguesa. Se detectaron 73 microplásticos, 48 (65,8 %) fibras y 25 (34,2 %) fragmentos. Los polímeros más prevalentes fueron polipropileno (PP) y polietileno (PE). Se detectó la presencia de microplásticos en 17 especies (19,8 % de los peces analizados) de los cuales el 32,7 % había ingerido más de un microplástico. La media de microplásticos ingeridos fue de $0,27 \pm 0,63$ por pez ($n = 263$). La especie *Scomber japonicus* (conocida como estornino o tonino) registró la media más alta de microplásticos ingeridos, lo que sugiere su potencial como especie indicadora (Tabla 3).

Bessa et al. (2018) analizaron la presencia de microplásticos en el tracto gastrointestinal de peces comerciales tales como lubina (*Dicentrarchus labrax*), dorada (*Diplodus vulgaris*) y platija (*Platichthys flesus*) del estuario natural del Mondego (Portugal) observando un contenido medio de $1,67 \pm 0,27$ microplásticos/pez con una cantidad significativamente mayor de microplásticos ingeridos para *D. vulgaris* (73 %). Los polímeros dominantes fueron poliéster (PES), polipropileno (PP) y rayón (fibra semisintética) (Tabla 3).

Pellini et al. (2018) caracterizaron los microplásticos del tracto gastrointestinal de *Solea* del mar Adriático observando que 95 % de los peces muestreados presentaban microplásticos. Además, detectaron más de un elemento microplástico en alrededor del 80 % de los especímenes examinados. Los polímeros más comúnmente encontrados fueron cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), poliéster (PES) y poliamida (PA), 72 % como fragmentos y 28 % como fibras. El número medio de microplásticos ingeridos fue de $1,73 \pm 0,05$ microplásticos/pez en 2014 y $1,64 \pm 0,1$ microplásticos/pez en 2015 (Tabla 3).

Van Cauwenberghes y Janssen (2014) estudiaron la presencia de microplásticos en bivalvos cultivados comercialmente observando una carga plástica de $0,36 \pm 0,07$ partículas/g w.w. (peso húmedo) en *Mytilus edulis* y $0,47 \pm 0,16$ partículas/g w.w. en *Crassostrea gigas* (Tabla 3).

La contaminación por microplásticos en mejillones recolectados alrededor de la costa de Escocia (Reino Unido) ha sido estudiada por Catarino et al. (2018) observando que el número medio de microplásticos, dependiente del peso, fue $0,086 \pm 0,031$ /g w.w. ($3,5 \pm 1,29$ por mejillón) en *Modiolus modiolus* y $3,0 \pm 0,9$ MP/g w.w. ($3,2 \pm 0,52$ por mejillón) en *Mytilus* spp. (Tabla 3).

Cho et al. (2019) determinaron la concentración media de microplásticos en las cuatro especies de bivalvos de mayor consumo en Corea del Sur. Ostras (*Crassostrea gigas*), mejillones (*Mytilus edulis*), almejas de Manila (*Tapes philippinarum*) y vieiras (*Patinopecten yessoensis*) presentaron una concentración media de $0,15 \pm 0,20$ partículas/g y $0,97 \pm 0,74$ partículas/individual. Los fragmentos y partículas menores de 300 μm fueron la forma y tamaño dominantes, representando el 76 % y el 65 % del total de microplásticos, respectivamente. El polietileno (PE), el polipropileno (PP), el poliestireno (PS) y el poliéster fueron los principales tipos de polímeros (Tabla 3).

Renzi et al. (2018) analizaron no sólo el contenido en microplásticos sino el tipo y forma de los mismos. Así, los microplásticos recuperados en mejillones cultivados y naturales (*Mytilus galloprovincialis*) de diferentes poblaciones italianas destacaron por ser filamentos con una longitud máxima de 750-6000 μm (valores promedio 1150-2290 μm) y no presentar diferencias significativas entre las poblaciones cultivadas y naturales. El consumo del mejillón crudo podría generar ingestas de microplásticos medianas de 6,2 a 7,2 partículas/g w.w. (Tabla 3).

El procesamiento de los alimentos se sospecha que afecta al contenido total de plásticos y derivados y también al perfil de ellos. Así, el proceso de cocción de mejillones llevó a detectar niveles más bajos de microplásticos (-14 %) en tejidos cocidos en comparación con los crudos. Los microplásticos registrados en el agua de cocción fueron caracterizados observándose un tamaño menor que en los mejillones crudos (Renzi et al., 2018).

El contenido microplástico (fibras sintéticas de 200-1000 μm) en camarones de aguas poco profundas del área del Canal y la parte sur del Mar del Norte fue determinado en $0,68 \pm 0,55$ microplás-

ticos/g w.w. ($1,23 \pm 0,99$ microplásticos/camarones) observándose microplásticos en el 63 % de los camarones analizados (Devriese et al., 2015) (Tabla 3).

Tabla 3. Presencia de microplásticos en alimentos de origen marino						
Alimento	Contenido en microplásticos	Tamaño de partícula	Tipo de partícula	Polímeros encontrados	Localización	Fuente
Pescado: 26 especies	$0,27 \pm 0,63$ partículas/pez	217-4810 μm	Fibras: 65,8 % Fragmentos: 34,2 %	PP, PE	Costa portuguesa	Neves et al. (2015)
Pescado: <i>Dicentrarchus labrax</i> <i>Diplodus vulgaris</i> <i>Platichthys flesus</i>	$1,67 \pm 0,27$ partículas/pez	<1000-5000 μm	Fibras Fragmentos	PES, PP	Portugal, Estuario de Mondego	Bessa et al. (2018)
Pescado	2014: $1,73 \pm 0,05$ partículas/pez 2015: $1,64 \pm 0,1$ partículas/pez	<100-500 μm	Fragmentos: 78 % Fibras: 28 %	PVC, PP, PE, PES, PA	Mar Adriático	Pellini et al. (2018)
Moluscos <i>Mytilus edulis</i> <i>Crassostrea gigas</i>	$0,36 \pm 0,07$ partículas/g w.w. $0,47 \pm 0,16$ partículas/g w.w.	5-25 μm	No especificado	No especificado	–	Cauwenberghe y Janssen (2014)
<i>Mytilus</i> spp.	$3,0 \pm 0,9$ partículas/ g w.w. $3,2 \pm 0,52$ partículas/mejillón	No especificado	Fibras	No especificado	Costa de Escocia	Catarino et al. (2018)
Moluscos bivalvos <i>Crassostrea gigas</i> <i>Mytilus edulis</i> <i>Tapes philippinarum</i> <i>Patinopecten yessoensis</i>	$0,15 \pm 0,20$ partículas/g $0,97 \pm 0,74$ partículas/individuo	43-4720 μm 65 % <300 μm	Fragmentos: 78 % Fibras: 23 %	PE, PP, PS, PES	Corea del Sur	Cho et al. (2019)
<i>Mytilus galloprovincialis</i> especies cultivadas y naturales	$6,2-7,2$ partículas/g w.w.	750-6000 μm (valores promedio 1150-2290 μm)	Filamentos	No especificado	Italia	Renzi et al. (2018)
<i>Crangon crangon</i>	$0,68 \pm 0,55$ partículas/g w.w.	200-1000 μm	Fibras	No especificado	Aguas poco profundas del área del Canal y la parte sur del Mar del Norte	Devriese et al. (2015)

4.2 Plásticos en alimentos de origen no marino

Aunque la mayoría de los artículos científicos se enfocan principalmente sobre el entorno marino, cada vez son más los estudios que la presencia de plásticos en otras fuentes alimentarias. Entre los alimentos de origen no marino en los que se han analizado los plásticos destacan la sal, la cerveza, la miel, el azúcar y el agua, entre otros. Se ha de señalar que para estos alimentos no existen métodos analíticos estándar, ni consenso en la definición y descripción de los microplásticos a determinar ni en la expresión de los resultados por lo que una comparación adecuada entre estudios no es posible en la actualidad.

4.2.1 Plásticos en sal de mesa

La mayoría de los estudios que han evaluado microplásticos en sal de mesa comercial no ha podido determinar exactamente el origen ni los niveles de éstos, debido a limitaciones metodológicas (Tabla 4). Hasta el momento son muy escasos los datos comparativos y escaso el conocimiento sobre las posibles causas de las diferencias en los niveles observados en este alimento (Iñiguez et al., 2017).

Ya en 2015, Yang et al. (2015) señalaron la presencia de microplásticos en sal marina, a niveles entre 550 y 681 partículas/kg. Estos autores detectaron entre 7 y 204 partículas/kg en sal de roca y entre 43 y 364 partículas en sal de lago. Los microplásticos encontrados fueron polietileno (PE), celofán y polietileno-tereftalato (PET). Posteriormente, EFSA (2016) recogía un contenido en sal de entre 7 y 680 partículas/kg reflejando la disparidad de datos entre las publicaciones consideradas.

En 2017, microplásticos de más de 149 μm fueron analizados en 17 marcas de sal de 8 países diferentes observándose niveles entre 0 y 10 partículas/kg de sal. De las 72 partículas extraídas, el 41,6 % fueron polímeros plásticos y entre ellos los más comunes fueron polipropileno (PP) (40,0 %) y polietileno (PE) (33,3 %). Los fragmentos fueron la forma primaria de microplásticos (63,8 %) seguidos de filamentos (25,6 %) y películas (10,6 %). El bajo nivel de ingesta de partículas antropogénicas de las sales (máximo de 37 partículas/persona/año) garantiza un impacto en la salud insignificante (Karami et al., 2017).

En España, el contenido microplástico detectado en 21 muestras diferentes de sal de mesa comercial fue de 50-280 MP/kg de sal, siendo el polietileno-tereftalato (PET) el polímero más frecuentemente encontrado, seguido por el polipropileno (PP) y el polietileno (PE) (Iñiguez et al., 2017). Las sales de mesa marinas de Italia y Croacia presentan valores de microplásticos entre 1,57 y 8,23 partículas/g (Italia) y 27,13 y 31,68 partículas/g (Croacia). Los tamaños de microplásticos oscilaron entre 4-2100 μm (Italia) y 15-4628 μm (Croacia) (Renzi y Blašković, 2018). El contenido de microplásticos 16 marcas de sales de mesa del mercado turco fue analizado detectándose un contenido de 16-84 MP/kg en sal de mar, 8-102 MP/kg en sal de lago y 9-16 MP/kg en sal de roca. Los polímeros plásticos más comunes fueron polietileno (22,9 %) y polipropileno (19,2 %). En base a esta contaminación y considerando el consumo de sal/año en Turquía, la exposición a MP se estimó en 249-302, 203-247 y 64-78 MP/año procedentes de la ingesta dietética de sal de mar, sal de lago o sal de roca,

respectivamente (Gündoğdu, 2018).

Kim et al. (2018) analizaron un total de 39 marcas de sal diferentes, incluyendo 28 marcas de sal marina de 16 regiones en 6 continentes. Se encontró una amplia gama de microplásticos (partículas/kg de sal): 0-1674 partículas/kg (excluido un valor atípico de 13 629 partículas/kg) en sales marinas, 0-148 partículas/kg en sal gema, y 28-462 partículas/kg en sal de lago. El contenido relativamente alto de microplásticos fue identificado en sales marinas producidas en regiones asiáticas.

Recientemente, Lee et al. (2019) han informado de la presencia de microplásticos en sal de mesa comercializada en Taiwán (9,77 partículas MP/kg). Los tipos de polímeros identificados fueron, en abundancia descendente, polipropileno (PP), polietileno (PE) y poliestireno (PS), poliéster (PES), poliéterimida (PEI), tereftalato de polietileno (PET) y polioximetileno (POM). Los mismos autores revisaron de forma global la presencia de microplásticos en sales de mesa procedentes de todo el mundo, encontrando que el 94 % de los productos analizados contenían microplásticos, en los que 3 de un total de 27 tipos de polímeros detectados (PET, PP, PE) representaban la mayoría de todas las partículas. Las sales de mesa analizadas contenían una media de 140,2 partículas microplásticas/kg (Lee et al., 2019).

En general se acepta que las concentraciones de microplásticos detectadas en muestras de sal son inferiores a las encontradas en otras fuentes de origen marino, como pescados, crustáceos y moluscos. No obstante, hay que tener en cuenta que el consumo de sal como condimento se realiza a diario, lo que puede implicar una vía de exposición a largo plazo para la población en general, además de por la que se produce por otras vías que implican el consumo del alimento.

4.2.2 Plásticos en miel

Mientras el contenido medio de microplásticos reportado para la miel es de 166 fibras/kg y 9 fragmentos/kg, en el caso del azúcar se ha observado la presencia de 217 fibras/kg y 32 fragmentos/kg (Liebezeit y Liebezeit, 2013). En muestras de mieles Suizas, sin embargo, no se han encontrado indicios de contaminación significativa con partículas microplásticas (Múhlschlegel et al., 2017) (Tabla 4).

4.2.3 Plásticos en cerveza

El origen de la contaminación por plásticos en la cerveza se considera que puede ser por partículas presentes en el aire, materiales utilizados en el proceso, contaminación de las materias primas o impurezas en la superficie del envase (Liebezeit y Liebezeit, 2014) (Kosuth et al., 2018). Se han detectado fibras, fragmentos y gránulos en las siguientes cantidades: 25, 33 y 17 por litro, respectivamente (Liebezeit y Liebezeit, 2014), si bien estos datos corresponden a una muestra de 24 cervezas alemanas comerciales de diferentes marcas. Posteriormente, Kosuth et al. (2018) detectaron la presencia de 0-14.3 partículas MP/l en cervezas oscilando el tamaño de las fibras y fragmentos de tamaño entre 100 y 5000 μm (Tabla 4).

Tabla 4. Presencia de plásticos en alimentos de origen no marino						
Alimento	Contenido en microplásticos	Tamaño de partícula	Tipo de partícula	Polímeros encontrados	Localización	Fuente
Sal de mesa	50-280 partículas/kg	10-3500 µm	Fibras	PET, PP, PE	España	Iñiguez et al. (2017)
Sal marina Sal de roca Sal de lago	550-681 partículas/kg 7-204 partículas/kg 43-364 partículas/kg	45-4300 µm	Fragmentos Fibras Pellets	PE, PET, celofán	China	Yang et al. (2015)
Sal marina Sal de roca Sal de lago	0-1674 partículas/kg 0-148 partículas/kg 28-462 partículas/kg	47 % <50 µm 61 % <50 µm 55 % <50 µm	No especificado	PE, PET, PP	16 países/ regiones en 6 continentes	Kim et al. (2018)
Sal marina	1,57-8,23 partículas/g	4-2100 µm	Fragmentos Fibras Gránulos Películas Espumas	No especificado	Italia	Renzi y Blašković (2018)
Sal marina	27,13-31,68 partículas/g	15-4628 µm	Fragmentos Fibras Gránulos Películas Espumas	No especificado	Croacia	Renzi y Blašković (2018)
Sal marina Sal de lago Sal de roca	16-84 partículas/kg 8-102 partículas/kg 9-16 partículas/kg	-	-	PE, PP	Turquía	Gündoğdu (2018)
Sal	0-10 partículas /kg	160-980 µm	Fragmentos: 63,8 % Filamentos: 25,6 % Películas: 10,6 %	PP, PE	Australia, Francia, Irán, Japón, Malasia, Nueva Zelanda, Portugal, Sudáfrica	Karami et al. (2017)
Sal de mesa	9,77 partículas/kg	1-1500 µm	Fragmentos: 93 % Fibras: 7 %	PP, PE, PS, PES, PEI, PET, POM	Taiwan	Lee et al. (2019)
Sal de mesa	Media 140,2 partículas/kg	-	-	PET, PP, PE	Mundial	Lee et al. (2019)
Sal	46,7-806 partículas/kg	100-5000 µm	Fibras Fragmentos	No especificado	Estados Unidos	Kosuth et al. (2018)
Miel	166 fibras/kg 9 fragmentos/kg	Fibras: 40-9000 µm Fragmentos: 10-20 µm	Fibras Fragmentos	No especificado	Alemania, Francia, Italia, España, México	Liebezeit y Liebezeit (2013)
Azúcar	217 fibras/kg 32 fragmentos/kg	No especificado	Fibras Fragmentos	No especificado	Mercado local Alemania	Liebezeit y Liebezeit (2013)
Cerveza	23 fibras/l 33 fragmentos/l 17 gránulos/l	No especificado	Fibras Fragmentos Gránulos	No especificado	Alemania	Liebezeit y Liebezeit (2014)
Cerveza	0-14,3 partículas/l	100-5000 µm	Fibras Fragmentos	No especificado	Estados Unidos	Kosuth et al. (2018)

4.2.4 Plásticos en agua de bebida

Los primeros datos científicos sobre la presencia de microplásticos en agua potable son muy recientes, encontrándose los primeros artículos científicos a partir de los años 2017-2018. Los estudios publicados proporcionan datos de concentración para los microplásticos en el agua potable (agua del grifo, agua embotellada) o en sus fuentes de agua dulce, es decir aguas superficiales y subterráneas, así como (indirectamente) aguas residuales. En general se acepta que la mayoría de los microplásticos (78-98 %) en aguas están dentro del rango de tamaño 1-5 μm (Novotna et al., 2019), aunque entre los tipos/origen de agua, las concentraciones de microplásticos reportadas difieren ampliamente.

En estudios de agua tratada y sin tratar, se han detectado microplásticos a diferentes concentraciones. Por ejemplo, en muestras de agua de tres zonas urbanas diferentes de la República Checa, se identificaron partículas con un tamaño de 1-10 μm y >10 μm , respectivamente. Las concentraciones de microplásticos oscilaron entre 1383-4464 partículas/l en agua bruta y 243-684 partículas/l en agua tratada; las fracciones de tamaño de partícula más pequeñas (rangos 1-5 μm y 5-10 μm) predominaron tanto en las muestras de agua bruta como en las de agua tratada, con un 95 % de partículas menores de 10 μm (Pivokonski et al., 2018). Estas concentraciones contrastan con los análisis de agua sin tratar y agua tratada, alemanas, que encontraron una concentración máxima de 7 partículas/ m^3 (rango de tamaño 50-150 μm) en el agua sin tratar (Mintening et al., 2019). Otros autores reportaron concentraciones promedio de partículas que oscilan entre 3633 partículas/l en aguas embotelladas (Oßmann et al., 2018) y de entre 1812 y 3605 partículas/l en agua sin tratar y de 338 y 628 partículas/l en agua tratada (Pivokonski et al., 2018). Oßmann et al. (2018) comunicaron un altísimo número total de microplásticos con un rango de 2649 ± 2857 MP/l en botellas de plástico de un solo uso y hasta $6292 \pm 10\,521$ MP/l en botellas de vidrio.

Recientemente se ha publicado una revisión que integra la información disponible sobre concentraciones de microplásticos en diferentes tipos de agua procedente de distintas localizaciones (Eerkes-Medrano et al., 2019). Como principal conclusión de este estudio, uno de los escasos que compara valores entre sí, es señala la notable variación en las concentraciones de microplásticos, los tamaños y tipo de partículas contadas y las fuentes de agua.

En general, los tipos de partículas detectadas corresponden fundamentalmente a fibras y fragmentos, siendo muy variadas la composición de las partículas, detectándose los polímeros poliamida (PA), poliácridamida (PAM), polibutilacrilato (PBA), polietileno (PE), politereftalato de etileno (PET), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polipropileno (PP), poliéster (PEST), poliestireno (PS), tereftalato de politereftalato de trimetileno (PTT), policloruro de vinilo (PVC) (Eerkes-Medrano et al., 2019).

Koelmans et al. (2019) evaluaron la calidad de 50 estudios sobre microplásticos en tipos específicos de agua de distintas localizaciones (Asia, Australia, Europa y el Norte de América) observando que los métodos de muestreo, aislamiento, purificación e identificación de los microplásticos varían enormemente entre los estudios. El orden en los polímeros detectados a nivel mundial en estos estudios es $\text{PE} \approx \text{PP} > \text{PS} > \text{PVC} > \text{PET}$, lo que probablemente refleja la demanda plástica mundial y una mayor tendencia a que el PVC y el PET se sedimenten como resultado de sus mayores densidades. Los fragmentos, las fibras, la película, la espuma y los pellets fueron las formas más frecuentemente observadas (Koelmans et al., 2019).

En agua dulce y agua potable, la concentración de microplásticos detectada (expresadas en número de partículas), abarca diez órdenes de magnitud (1×10^{-2} a $10^8/m^3$) en muestras individuales. En general, las concentraciones en agua embotellada son mayores que en el agua del grifo. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, dado el escaso número de botellas estudiadas, agua embotellada (n=3), agua del grifo tratada (n= 2), agua del grifo sin tratar (n= 2) (Koelmans et al., 2019).

Según Welle y Franz (2018), las estimaciones de exposición basadas en las cantidades de microplásticos que se encuentran en el agua mineral y la suposición de la transferencia de masa total de moléculas pequeñas como aditivos y oligómeros presentes en el plástico no plantearían una preocupación de seguridad.

Tabla 5. Presencia de plásticos en agua de bebida

Alimento	Contenido en microplásticos	Tamaño de partícula	Tipo de partícula	Polímeros encontrados	Localización	Fuente
Agua bruta	1383-4464 partículas/l en agua bruta	1-10 μm	Fibras	PET, PP, PE	República Checa, zonas urbanas	Pivokonski et al. (2018)
Agua tratada	243-684 partículas/l en agua tratada	>10 μm	Fragmentos			
Agua embotellada	3633 partículas/l	90 % <5 μm	No especificado	PET, PE, PP	Alemania	Oßmann et al. (2018)
Agua en botellas de plástico de un solo uso	2649 \pm 2857 partículas/l					
Agua en botellas de vidrio	6292 \pm 10 521 partículas/l					
Agua bruta	0,007 partículas/l	50-150 μm	Fibras	PE, PA, PS, PVC	Alemania	Mintening et al. (2019)
Agua embotellada	0,00001-100 000 partículas/l	1- > 5000 μm	Fragmentos Fibras Película Espuma Pellets	PE,PP, PS, PVC, PET	Asia, Australia, Europa y América del Norte	Koelmans et al. (2019)
Agua de grifo						

5. Exposición dietética a plásticos

En ausencia de estudios sobre exposición dietética total a plásticos en humanos, algunas estimaciones sobre la exposición dietética procedente de algunos grupos de alimentos identifican a los alimentos de origen marino como la principal fuente de exposición dietética del hombre a los plásticos que contaminan el medio ambiente y que acceden a la cadena trófica. Son diversos los autores que parecen coincidir en señalar que el riesgo derivado de la ingestión dietética de plásticos y derivados es mínimo en comparación con la exposición a estas sustancias a través de otras vías, concretamente la vía inhalatoria (Santillo et al., 2017) (Barboza et al., 2018) (Catarino et al., 2018) (Rist et al., 2018).

Toussaint et al. (2019) con el objetivo comprender la exposición humana, han analizado las publicaciones que, desde 2010, documentan la presencia de micro y nanoplásticos en animales y productos

alimenticios. Estos autores defienden que, más allá de unas pocas estimaciones y comparaciones, no se dispone de datos precisos para evaluar la exposición exacta de los humanos a los micro y nanoplasticos a través de la dieta principalmente debido a la inexistencia de métodos estandarizados para su análisis.

A pesar de ello, tal y como ha sido descrito en el apartado anterior, la comunidad científica coincide en identificar a los moluscos y crustáceos como el principal grupo de alimentos que contribuye a la ingesta total de microplásticos en humanos y dedica muchos estudios a los niveles de microplásticos en moluscos (Van Cauwenberghe y Janssen, 2014) (Catarino et al., 2018) (Li et al., 2018, 2019) (Cho et al., 2019) y aguas de bebida (Eekes-Medrano et al., 2019) (Novotna et al., 2019) (Mintenig et al., 2019), principalmente.

Así, mientras en 2014, Van Cauwenberghe y Janssen estimaron la exposición dietética anual procedente de los moluscos y crustáceos para los consumidores europeos en 11 000 microplásticos/año, Cho et al. estimaron en 2019 la ingesta anual de microplásticos en la dieta de la población coreana a través del consumo de mariscos en 212 microplásticos/año lo que representa una estimación muy inferior a efectuada por Van Cauwenberghe y Janssen (2014) para este mismo grupo de alimentos, pero en el mismo orden de magnitud que la publicada por Catarino et al. (2018) para el Reino Unido. Estos autores estiman la ingestión de microplásticos a través del consumo de mejillones en 123 partículas/persona/año para el Reino Unido al tiempo que consideran que esta exposición puede llegar a 4620 partículas/persona/año en países con un mayor consumo de moluscos y crustáceos. Considerando exclusivamente el consumo de camarones, la exposición del hombre derivada de este grupo de alimentos fue estimada en 175 partículas de microplástico (200-1000 μm)/persona/año (Devriese et al., 2015).

Otro de los alimentos identificados como vehículo de plásticos y derivados en la dieta del hombre es la sal. Según Lee et al. (2019) las sales de mesa contienen una media de 140,2 partículas microplásticas/kg por lo que, considerando un consumo medio anual de sal de 3,75 kg/año, la ingesta anual de microplásticos procedente de la sal se estimaría en varios cientos (525,75 partículas microplásticas/año). Considerando la concentración de plásticos en la sal de mesa comercializada en España (50-280 partículas/kg, Tabla 4) publicada por Iñiguez et al. (2017) y conociendo que el consumo de sal de mesa en España (Enalia 2) es de 0,29 g/día (0,105 kg/año) (AESAN, 2019), la población española adulta española entre 18 y 75 años estaría expuesta a 5,25-29,4 partículas plásticos/año a partir del consumo de sal de mesa.

Este mismo año, Cox et al. (2019) han evaluado el número de partículas microplásticas en los alimentos de consumo común de la dieta estadounidense estimando el consumo anual de microplásticos por vía oral entre 39 000 y 52 000 partículas, dependiendo de la edad y el sexo. Estas estimaciones aumentan a 74 000 y 121 000 partículas/año cuando se considera la inhalación. Estos autores defienden que las personas que cumplen con la ingesta de agua recomendada solo a través de fuentes embotelladas pueden estar ingiriendo 90 000 microplásticos adicionales anualmente, en comparación con 4000 microplásticos/año para aquellos que sólo consumen agua del grifo (Cox et al., 2019).

Hasta el momento no se han publicado evaluaciones de riesgos ni estimaciones de la exposición para nanoplasticos pues se desconocen cuáles son las concentraciones de nanoplasticos en com-

partimentos ambientales o componentes de la dieta humana (SAPEA, 2019). Por todo ello, en estos momentos la comunidad científica parece coincidir en que, debido a los limitados datos con calidad aceptable sobre los niveles de plásticos y sus derivados micro y nanoplásticos en alimentos, no puede concluirse la caracterización del riesgo ni la evaluación de la exposición dietética a micro y nanoplásticos en humanos.

Respecto a la exposición dietética a los monómeros y aditivos de los plásticos, la estimación de la exposición dietética a BPA fue máxima en lactantes y niños pequeños (hasta 0,875 µg/kg p.c./día) si bien inferior a la ingesta diaria tolerable (TDI) de 4 µg/kg p.c./día (EFSA, 2015). Para los ftalatos, se mantiene la ingesta diaria tolerable grupal (TDI) de 50 µg/kg p.c./día establecida por EFSA para cuatro de las sustancias: di-butilftalato (DBP), ftalato de butilbencilo (BBP), ftalato de bis (2-etilhexilo) (DEHP) y di-isononilftalato (DINP). Para el di-isodecilftalato (DIDP) se propone un TDI individual de 150 µg/kg p.c./día basado en la toxicidad hepática. Para los consumidores europeos EFSA estimó la exposición dietética combinada a DBP, BBP, DEHP y DINP en 2005 en menos de una cuarta parte de la TDI grupal. Para DIDP, la exposición dietética fue aproximadamente 1500 veces menor que el TDI individual (EFSA, 2005a, b). Sin embargo, una reciente Opinión Científica de EFSA (2019) ha reevaluado la exposición dietética de algunos ftalatos en Europa. Los valores medios (mín-max) y el P95 (mín-max) en µg/kg p.c./día estimados son: DBP media (0,042-0,769) y P95 (0,099-1,503), BBP media (0,009-0,207) y P95 (0,021-0,442); DEHP media (0,446-3,459) y P95 (0,902-6,148); DINP media (0,232-4,270) y P95 (0,446-7,071); DIDP media (0,001-0,057) y P95 (0,008-0,095). Estas ingestas suponen una contribución del 1,8 al 14 % de la TDI grupal si bien en los consumidores extremos (P95) la exposición dietética alcanza entre el 3 y el 23 % de la TDI grupal (EFSA, 2019).

Conclusiones del Comité Científico

La contaminación, bioacumulación y biomagnificación por plásticos, sus derivados, monómeros y aditivos es motivo de preocupación creciente no solo sus consecuencias potencialmente adversas para la salud ambiental y la conservación de la biodiversidad sino también por su capacidad para acceder a la cadena trófica y, en consecuencia, afectar a la salud humana tras exposición dietética.

Los datos de niveles de microplásticos en alimentos provienen, fundamentalmente, de pescado, moluscos y crustáceos. Entre los alimentos de origen no marino estudiados destacan el agua de bebida y la sal, entre otros. Sin embargo, los datos de calidad sobre la ocurrencia de microplásticos en alimentos continúan siendo escasos, especialmente para alimentos no marinos. En relación con los nanoplásticos la información sobre su presencia en alimentos es inexistente.

En ausencia de estudios sobre exposición dietética total a plásticos en humanos, algunas estimaciones sobre la exposición dietética identifican a los alimentos de origen marino como la principal fuente de exposición dietética del hombre a los plásticos que contaminan el medio ambiente y que acceden a la cadena trófica.

La determinación de polímeros plásticos no sólo precisa de la estandarización de métodos de análisis que permitan la reproducibilidad y la comparación de los resultados al tiempo que su monitorización sino de consenso en la definición, descripción y expresión de los resultados.

Los micro y nanoplásticos tienen el potencial de ser transferidos entre niveles tróficos y, por ello, la caracterización del riesgo y la evaluación de la exposición dietética a ellos constituye un reto actual para la seguridad alimentaria junto con el estudio de la degradación de los microplásticos a nanoplásticos, el impacto del procesamiento de los alimentos sobre ellos y el papel de los microplásticos como vector de otros contaminantes orgánicos e inorgánicos y microorganismos patógenos.

Con la información y datos actualmente disponibles no hay base suficiente para caracterizar la potencial toxicidad de los microplásticos en humanos. Los potenciales efectos de los microplásticos en la salud de los consumidores son aún desconocidos y precisan de más investigación. La carencia de amplio conocimiento sobre la toxicocinética y toxicodinamia de estos contaminantes y de sus efectos sobre la salud impide efectuar una sólida caracterización del riesgo si bien muchos de los autores anticipan que el riesgo derivado de la exposición dietética de plásticos y derivados es bajo. A pesar de ello, la publicación de estudios experimentales y epidemiológicos que asocian la exposición prolongada a muy pequeñas dosis con efectos adversos mantiene viva esta creciente preocupación de la comunidad científica por la exposición dietética a los plásticos y sus aditivos.

Este Comité concluye que la estimación de la exposición dietética total a plásticos, microplásticos y nanoplásticos no puede ser aún efectuada y, por tanto, la evaluación del riesgo no puede concluirse si bien se sugiere que la investigación futura sobre estos contaminantes alimentarios aporte soluciones innovadoras que implementen medidas de mitigación/minimización de la exposición dietética del hombre al tiempo que la regulación de niveles máximos de sus principales moléculas en sus fuentes alimentarias.

El compromiso global de reducir, reutilizar o reciclar los materiales plásticos constituye la mejor herramienta para minimizar el impacto ambiental y sobre la salud de estos contaminantes.

Referencias

- AESAN (2019). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas (ENALIA 2). Disponible en: http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/enalia_2.htm [acceso: 14-11-19].
- Abassi, S., Soltani, N., Keshavarzi, B., Moore, F., Turner, A. y Hassanaghaei, M. (2018). Microplastics in different tissues of fish and prawn from the MusaEstuary, Persian Gulf. *Chemosphere*, 205, pp: 80-87.
- Akhbarizadeh, R., Moore, F. y Keshavarzi, B. (2018). Investigating a probable relationship between microplastics and potentially toxic elements in fish muscles from northeast of Persian Gulf. *Environmental Pollution*, 232, pp: 154-163.
- Alimba, C.G. y Faggio, C. (2019). Microplastics in the marine environment: Current trends in environmental pollution and mechanisms of toxicological profile. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 68, pp: 61-74.
- Andrady, A.L. y Neal, M.A. (2009). Applications and societal benefits of plastics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364, pp: 1977-1984.
- ANSES (2013). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Request no. 2009-SA-0331 and no. 2010-SA-0197 of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE. 20137-1984.
- ASTM (2019). ASTM D7611/D7611M-19. Standard Practice for Coding Plastic Manufactured Articles for Resin Identification. ASTM International, West Conshohocken, PA.

- Auta, H.S., Emenike, C.U. y Fauziah, S.H. (2017). Distribution and importance of microplastics in the marine environment. A review of the sources, fate, effects, and potential solutions. *Environment International*, 102, pp: 165-176.
- Avio, C.G., Gorbi, S., Milan, M., Benedetti, M., Fattorini, D., d'Errico, G., Pauletto, M., Bargelloni, L. y Regoli, F. Pollutants bioavailability and toxicological risk from microplastics to marine mussels. *Environmental Pollution*, 198, pp: 211-222.
- Barboza, L.M., Dick Vethaak, A., Lavorante, B., Lundebye, A.K. y Guilhermino, L. (2018). Marine microplastic debris: An emerging issue for food security, food safety and human health. *Marine Pollution Bulletin*, 133, pp: 336-348.
- Bessa, F., Barriá, P., Neto, J.M., Frias, J.P.G.L., Otero, V., Sobral, P. y Marques, J.C. (2018). Occurrence of microplastics in commercial fish from a natural estuarine environment. *Marine Pollution Bulletin*, 128, pp: 575-584.
- Biryol, D., Nicolas, C.I., Wambaugh, J., Phillips, K. e Isaacs, K. (2017). High-throughput dietary exposure predictions for chemical migrants from food contact substances for use in chemical prioritization. *Environment International*, 108, pp: 185-194.
- Bouwmeester, H., Hollman, P.C. y Peters, R.. (2015). Potential Health Impact of Environmentally Released Micro- and Nanoplastics in the Human Food Production Chain: Experiences from Nanotoxicology. *Environmental Science & Technology*, 49 (15), pp: 8932-8947.
- Bråte, I.L.N., Eidsvoll, D.P., Steindal, C.C. y Thomas, K.V. (2016). Plastic ingestion by Atlantic cod (*Gadus morhua*) from the Norwegian coast. *Marine Pollution Bulletin*, 112, pp:105-110.
- Brouwer, M.T., Thoden Van Velzen, E.U., Augustinus, A., Soethoudt, H., De Meester, S. y Ragaert, K. (2018). Predictive model for the Dutch post-consumer plastic packaging recycling system and implications for the circular economy. *Waste Management*, 71, pp: 62-85.
- CalEPA (2017). California Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Proposition 65 Warnings. Disponible en: www.P65Warnings.ca.gov [acceso: 14-11-19].
- Caporossi, L. y Papaleo, B. (2017). Bisphenol A and metabolic diseases: challenges for occupational medicine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, pp: 959.
- Carr, S.A., Liu, J. y Tesoro, A.G. (2016). Transport and fate of microplastic particles in wastewater treatment plants. *Water Research*, 91, pp: 174-182.
- Catarino, A.I., Macchia, V., Sanderson, W.G., Thompson, R.C. y Henry, T.B. (2018). Low levels of microplastics (MP) in wild mussels indicate that MP ingestion by humans is minimal compared to exposure via household fibres fallout during a meal. *Environmental Pollution*, 237, pp: 675-684.
- CE (2018a). Comisión Europea. Una estrategia europea para el plástico en una economía circular. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. COM (2018) 28 final. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:2df5d1d2-fac7-11e7-b8f5-01aa75ed71a1.0023.02/DOC_1&format=PDF [acceso: 14-11-19].
- CE (2018b). Comisión Europea. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Hacia un marco de la Unión Europea más exhaustivo en materia de alteradores Endocrinos. Bruselas. Disponible en: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/ES/COM-2018-734-F1-ES-MAIN-PART-1.PDF> [acceso: 14-11-19].
- Cho, Y., Shim, W.J., Jang, M., Han, G.M. y Hong, S.H. (2019). Abundance and characteristics of microplastics in market bivalves from South Korea. *Environmental Pollution*, 245, pp: 1107-1116.
- Cole, M., Lindeque, P., Halsband, C. y Galloway, T.S. (2011). Microplastics as contaminants in the marine environment: A review. *Marine Pollution Bulletin*, 62, pp: 2588-2597.
- Corradini, F., Meza, P., Eguiluz, R., Casado, F., Huerta-Lwanga, E. y Geissen V. (2019). Evidence of microplastic accumulation in agricultural soils from sewage sludge disposal. *Science of the Total Environment*, 671, pp: 411-420.
- Cox, K.D., Covernton, G.A., Davies, H.L., Dower, J.F., Juanes, F. y Dudas, S.E. (2019). Human Consumption of Microplastics. *Environmental Science & Technology*, 53 (12), pp: 7068-7074.

- Cozar, A., Echevarria, F., Gonzalez-Gordillo, J.I., Irigoien, X., Úbeda, B., Hernandez-Leon, S., Palma, A.T., Navarro, S., Garcia-De-Lomasa, J., Ruiz, A., Fernandez-De-Puelles, M.L. y Duarte, C.M. (2014). Plastic debris in the open ocean. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, pp: 10239-10244.
- Davranche, M., Veclin, C., Pierson-Wickmann, A.C., El Hadri, H., Grassl, B., Rowenczyk, L., Dia, A., Ter Halle, A., Blanco, F., Reynaud, S. y Gigault, J. (2019). Are nanoplastics able to bind significant amount of metals? The lead example. *Environmental Pollution*, 249, pp: 940-948.
- Da Costa, J.P., Santos, P.S.M., Duarte, A.C. y Rocha-Santos, T. (2016). (Nano) plastics in the environment-sources, fates and effects. *Science of the Total Environment*, 566-567, pp: 15-26.
- Dematteo, R., Keith, M.M., Brophy, J.T., Wordsworth, A., Watterson, A.E., Beck, M., Rochon, A., Michael, F., Jyoti, G., Magali, P., Dayna, R. y Scott, N. (2013). Chemical exposures of women workers in the plastics industry with particular reference to breast cancer and reproductive hazards. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*, 22, pp: 427-448.
- Desforges, J.P.W., Galbraith, M. y Ross, P.S. (2015). Ingestion of microplastics by zooplankton in the northeast Pacific Ocean. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 69, pp: 320-330.
- Devriese, L.I., van der Meulen, M.D., Maes, T., Bekaert, K., Paul-Pont, I., Frère, L., Robbens, J. y Vethaak, A.D. (2015). Microplastic contamination in brown shrimp (*Crangon crangon*, Linnaeus 1758) from coastal waters of the Southern North Sea and Channel area. *Marine Pollution Bulletin*, 98, pp: 179-187.
- Di Donato, M., Cernerer, G., Giovannelli, P., Galasso, G., Bilancio, A., Migliaccio, A. y Castoria, G. (2017). Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 457, pp: 35-42.
- Drzyzga, O. y Prieto, A. (2019). Plastic waste management, a matter for the 'community'. *Microbial Biotechnology*, 12, pp: 66-68.
- ECHA (2019). Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas. Microplásticos. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/hot-topics/microplastics> [acceso: 14-11-19].
- Eerkes-Medrano, D., Leslie, H.A. y Quinn, B. (2019). Microplastics in drinking water: A review and assessment. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 7, pp: 69-75.
- EFSA (2005a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 244, pp: 1-18.
- EFSA (2005b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 243, pp: 1-20.
- EFSA (2015). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal*, 13 (1): 3978.
- EFSA (2016). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Panel on Contaminants in the Food Chain. Statement on the presence of μ plastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA Journal*, 14 (6): 4501.
- EFSA (2017). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. EFSA supporting publication 2017: EN-1354. Disponible en: [doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354](https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354) [acceso: 14-11-19].
- EFSA (2019). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 17 (12): 5838, pp: 1-85.
- Eltemsah, Y.S. y Bøhn, T. (2019). Acute and chronic effects of polystyrene microplastics on juvenile and adult *Daphnia magna*. *Environmental Pollution*, 254 (Pt A), pp: 112919.
- Eriksen, M., Mason, S., Wilson, S., Box, C., Zellers, A., Edwards, W., Farley, H. y Amato, S. (2013). Microplastic pollution in the surface waters of the Laurentian Great Lakes. *Marine Pollution Bulletin*, 77, pp: 177-182.

- Fasano, E. y Cirillo, T. (2018). Plasticizers and Bisphenol as Food Contaminants: Sources and Human Risk. *Current Analytical Chemistry*, 14, pp: 296-305
- Foster, P.M. (2006). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal of Andrology*, 29 (1), pp: 140-147; discussion 181-145.
- Gallo, F., Fossi, C., Weber, R., Santillo, D., Sousa, J., Ingram, I., Nadal, A. y Romano, D. (2018). Marine litter plastics and microplastics and their toxin chemical components: the need for urgent preventive measure. *Environmental Sciences Europe*, 30, pp: 13.
- Galloway, T.S. (2015). Micro- and nano-plastics and human health. En libro: *Marine Anthropogenic Litter*. Bergmann, M., Gutow, L. y Klages, M. (Eds.). Springer International Publishing, Cham, pp: 343-366.
- Galloway, T.S. y Lewis, C.N. (2016). Marine microplastics spell big problems for future generations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113, pp: 2331-2333.
- GESAMP (2015). Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection. Sources, fate and effects of microplastics in the marine environment: a global assessment. Joint group of experts on the scientific aspects of marine environmental protection. GESAMP No. 90, pp: 1-96.
- Geueke, B., Grok, K. y Muncke, J. (2018). Food packaging in the circular economy: Overview of chemical safety aspects for commonly used materials. *Journal of Cleaner Production*, 193, pp: 491-505.
- Guillard, V., Gaucel, S., Fornaciari, C., Angellier-Coussy, H., Buche, P. y Gontard, N. (2018). The Next Generation of Sustainable Food Packaging to Preserve Our Environment in a Circular Economy Context. *Frontiers in Nutrition*, 5 (121), pp: 1-13.
- Gündoğdu, S. (2018). Contamination of table salts from Turkey with microplastics. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 35 (5), pp: 1006-1014.
- Güven, O., Gökdağ, K., Jovanović, B. y Ködeys, A.E. (2017). Microplastic litter composition of the Turkish territorial waters of the Mediterranean Sea, and its occurrence in the gastrointestinal tract of fish. *Environmental Pollution*, 223, pp: 286-294.
- Guzzetti, E., Sureda, A., Tejada, S. y Faggio, C. (2018). Microplastic in marine organism: Environmental and toxicological effects. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 64, pp: 164-171.
- Hahladakis, J.N., Velis, C.A., Iacovidou, E. y Purnell, P. (2018). An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during use, disposal and recycling. *Journal of Hazardous Materials*, 344, pp: 179-199.
- Halden, R.U. (2010). Plastics and health risks. *Annual Review of Public Health*, 31, pp: 179-194.
- Hansen, E., Nilsson, N., Lithner, D. y Lassen, C. (2013). Hazardous Substances in Plastic Materials, COWI in cooperation with Danish Technological Institute.
- Harper, C.A.E. (2006). Handbook of Plastic Technologies: The Complete Guide to Properties and Performance. 2nd revised edition. McGraw-Hill Education, New York, USA.
- Hartmann, N.B., Huffer, T., Thompson, R.C., Hasselov, M., Verschoor, A., Daugaard, A.E., Rist, S., Karlsson, T., Brennholt, N., Cole, M., Herrling, M.P., Hess, M.C., Ivleva, N.P., Lusher, A.L. y Wagner, M. (2019). Are We Speaking the Same Language? Recommendations for a Definition and Categorization Framework for Plastic Debris. *Environmental Science & Technology*, 53, pp: 1039-1047.
- Hatti-Kaul, R., Nilsson, L.J., Zhang, B., Rehnberg, N. y Lundmark, S. (2019). Designing Biobased Recyclable Polymers for Plastics. *Trends in Biotechnology*, 38 (1), pp: 50-67.
- Hees, T., Zhong, F., Stürzel, M. y Mülhaupt, R. (2019). Tailoring Hydrocarbon Polymers and All-Hydrocarbon Composites for Circular Economy. *Macromolecular Rapid Communications*, 40 (1), pp: e1800608.
- Hernández, L.M., Yousefi, N. y Tufenkji, N. (2017). Are there nanoplastics in your personal care products? *Environmental Science & Technology Letters*, 4 (7), pp: 280-285.
- Horn, D., Miller, M., Anderson, S. y Steele, C. (2019). Microplastics are ubiquitous on California beaches and enter the coastal food web through consumption by Pacific mole crabs. *Marine Pollution Bulletin*, 139, pp: 231-237.

- IARC (1987). Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Polyvinyl chloride. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Supplement 7.
- Íñiguez, M.E., Conesa, J.A. y Fullana, A. (2017). Microplastics in Spanish Table Salt. *Scientific Reports*, 7 (1), pp: 8620. Erratum in Microplastics in Spanish Table Salt. [Sci Rep. 2018]
- Jabeen, K., Su, L., Li, J., Yang, D., Tong, C., Mu, J. y Shi, H. (2017). Microplastics and mesoplastics in fish from coastal and fresh waters of China. *Environmental Pollution*, 221, pp:141-149.
- Jambeck, J.R., Geyer, R., Wilcox, C., Siegler, T.R., Perryman, M., Andrady, A., Narayan, R. y Law, K.L. (2015). Plastic waste inputs from land into the ocean. *Science*, 347, pp: 768-771.
- Jin, Y., Lu, L., Tu, W., Luo, T. y Fu, Z. (2019). Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Science of the Total Environment*, 649, pp: 308-317.
- Karami, A., Golieskardi, A., Keong Choo, C.K., Larat, V., Galloway, T.S. y Salamatinia, B. (2017). The presence of microplastics in commercial salts from different countries. *Scientific Reports*, 7: 46173, pp: 1-11. Erratum in The presence of microplastics in commercial salts from different countries.
- Karmaus, A.L., Osborn, R. y Krishan, M. (2018). Scientific advances and challenges in safety evaluation of food packaging materials: workshop proceedings. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 98, pp: 80-87.
- Kim, J.S., Lee, H.J., Kim, S.K. y Kim, H.J. (2018). Global Pattern of Microplastics (MPs) in Commercial Food-Grade Salts: Sea Salt as an Indicator of Seawater MP Pollution. *Environmental Science & Technology*, 52 (21), pp: 12819-12828.
- Kimber, I. (2017). Bisphenol A and immunotoxic potential: A commentary. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 90, pp: 358-363.
- Koelman, A., Besseling, E. y Shim, W.J. (2015). Nanoplastics in the aquatic environment. Critical review. Chapter 12. En libro: *Marine anthropogenic litter*. Bergmann, M., Gutow, L. y Klages, M. Springer.
- Koelmans, A.A., Mohamed Nor, N.H., Hermsen, E., Kooi, M., Mintenig, S.M. y De France, J. (2019). Microplastics in freshwaters and drinking water: Critical review and assessment of data quality. *Water Research*, 155, pp: 410-422.
- Kosuth, M., Mason, S.A. y Wattenberg, E.V. (2018). Anthropogenic contamination of tap water, beer, and sea salt. *PLoS One*, 13 (4): e0194970.
- Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P.T., van der Burg, B. y Gustafsson, J.A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 139 (10), pp: 4252-4263.
- Lee, H., Kunz, A., Shim, W.J. y Walther, B.A. (2019). Microplastic contamination of table salts from Taiwan, including a global review. *Scientific Reports*, 9 (1), pp: 10145.
- Li, J., Green, C., Reynolds, A., Shi, H. y Rotchell, J.M. (2018). Microplastics in mussels sampled from coastal waters and supermarkets in the United Kingdom. *Environmental Pollution*, 241, pp: 35-44.
- Li, J., Lusher, A.L., Rotchell, J.M., Deudero, S., Turra, A., Bråte, I.L.N., Sun, C., Shahadat Hossain, M., Li, Q., Kolandhasamy, P. y Shi, H. (2019). Using mussel as a global bioindicator of coastal microplastic pollution. *Environmental Pollution*, 244, pp: 522-533.
- Liebezeit, G. y Liebezeit, E. (2013). Non-pollen particulates in honey and sugar. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 30, pp: 2136-2140.
- Liebezeit, G. y Liebezeit, E. (2014). Synthetic particles as contaminants in German beers. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 31 (9), pp: 1574-1578.
- Lusher, A.L., Hollman, P.C.H. y Mendoza-Hill, J.J. (2017). Microplastics in fisheries and aquaculture: status of knowledge on their occurrence and implications for aquatic organisms and food safety. FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper. No. 615. Rome, Italy.
- Lv, W., Zhou, W., Lu, S., Huang, W., Yuan, Q., Tian, M., Lv, W. y He, D. (2019). Microplastic pollution in rice-fish co-culture system: A report of three farmland stations in Shanghai, China. *Science of the Total Environment*, 652, pp: 1209-1218.

- Mathalon, A. y Hill, P. (2014). Microplastic fibers in the intertidal ecosystem surrounding Halifax Harbor Nova Scotia. *Marine Pollution Bulletin*, 81, pp: 69-79.
- MSDS (2006). Ficha Datos de Seguridad REF. 1002. Plásticos Alser. Polipropileno.
- MSDS (2008). Material Safety Data Sheet. The Dow Chemical Company.
- MSDS (2016). Safety Data Sheet. KEER. BBP.
- MSDS (2018a). Safety Data Sheet. BASF.
- MSDS (2018b). Ficha Datos de Seguridad. Vynova. Cloruro de polivinilo.
- MSDS (2018c). Ficha Datos de Seguridad. MERK. Ácido orto-ftálico.
- MSDS (2019a). Ficha de datos de Seguridad. SIGMA-ALDRICH. Bisfenol A.
- MSDS (2019b). Ficha de datos de Seguridad. SIGMA-ALDRICH. Bisfenol S (10-7-19).
- Meeker, J.D., Sathyanarayana, S. y Swan, S.H. (2009). Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364 (1526), pp: 2097-2113.
- Milios, L., Holm Christensen, L., McKinnon, D., Christensen, C., Rasch, M.K. y Hallström Eriksen, M. (2018). Plastic recycling in the Nordics: A value chain market analysis. *Waste Management*, 76, pp: 180-189.
- Mintemig, S.M., Löder, M.G., Primpke, S. y Gerdt, G. (2019). Low numbers of microplastics detected in drinking water from ground water sources. *Science of the Total Environment*, 648, pp: 631-635.
- Mokhena, T.C., Sefadi, J.S., Sadiku, E.R., John, M.J., Mochane, M.J. y Mtibe, A. (2018). Thermoplastic Processing of PLA/Cellulose Nanomaterials Composites. *Polymers (Basel)*, 10 (12), pii: E1363.
- Mühlschlegel, P., Hauk, A., Walter, U. y Sieber, R. (2017). Lack of evidence for microplastic contamination in honey. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 34 (11), pp: 1982-1989.
- Neves, D., Sobral, P., Ferreira, J.L. y Pereira, T. (2015). Ingestion of microplastics by commercial fish off the Portuguese coast. *Marine Pollution Bulletin*, 101, pp: 119-126.
- Novotna, K., Cermakova, L., Pivokonska, L., Cajthaml, T. y Pivokonsky, M. (2019). Microplastics in drinking water treatment-Current knowledge and research needs. *Science of the Total Environment*, 667, pp: 730-740.
- Oßmann, B.E., Sarau, G., Holtmannspötter, H., Pischetsrieder, M., Christiansen, S.H. y Dicke, W. (2018). Small-sized microplastics and pigmented particles in bottled mineral water. *Water Research*, 141, pp: 307-316.
- Ogunola, O.S., Onada, O.A. y Falaye, A.E. (2018). Mitigation measures to avert the impacts of plastics and microplastics in the marine environment (a review). *Environmental Science and Pollution Research*, 25 (10), pp: 9293-9310.
- OMS (2019). Organización Mundial de la Salud. Comunicado de prensa. La OMS anima a investigar sobre los microplásticos y a reducir drásticamente la contaminación por plásticos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/22-08-2019-who-calls-for-more-research-into-microplastics-and-a-crackdown-on-plastic-pollution> [acceso: 22-08-19].
- Peda, C., Caccamo, L., Fossi, M.C., Gai, F., Andaloro, F., Genovese, L., Perdichizzi, A., Romeo, T. y Maricchiolo, G. (2016). Intestinal alterations in European sea bass *Dicentrarchus labrax* (Linnaeus, 1758) exposed to microplastics: preliminary results. *Environmental Pollution*, 212, pp: 251-256.
- Pellini, G., Gomiero, A., Fortibuoni, T., Ferrà, C., Grati, F., Tassetti, A.N., Polidori, P., Fabi, G. y Scarcella, G. (2018). Characterization of microplastic litter in the gastrointestinal tract of *Solea solea* from the Adriatic Sea. *Environmental Pollution*, 234, pp: 943-952.
- Pinto da Costa, J., Santos, P.S.M., Duarte, A.C. y Rocha-Santos, T. (2016). (Nano)plastics in the environment-Sources, fates and effects. *Science of the Total Environment*, 566-567, pp: 15-26.
- Pivokonsky, M., Cermakova, L., Novotna, K., Peer, P., Cajthaml, T. y Janda, V. (2018). Occurrence of microplastics in raw and treated drinking water. *Science of the Total Environment*, 643, pp:1644-1651.
- PlasticsEurope (2016). Plastics—the Facts 2016: An Analysis of European Plastics Production, Demand and Waste Data, Brussels, Belgium.

- PlasticsEurope (2017). *Plastics—the Facts 2017: An Analysis of European Plastics Production, Demand and Waste Data*, Brussels, Belgium.
- Renzi, M. y Blašković, A. (2018). Litter & microplastics features in table salts from marine origin: Italian versus Croatian brands. *Marine Pollution Bulletin*, 135, pp: 62-68.
- Renzi, M., Guerranti, C. y Blašković, A. (2018). Microplastic contents from maricultured and natural mussels. *Marine Pollution Bulletin*, 131 (Pt A), pp: 248-251.
- Revel, M., Châtel, A. y Mouneyrac, C. (2018). Micro(nano)plastics: a threat to human health? *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 1, pp: 17-23.
- Rist, S., Carney Almroth, B., Hartmann, N.B. y Karlsson, T.M. (2018). A critical perspective on early communications concerning human health aspects of microplastics. *Science of the Total Environment*, 626, pp: 720-726.
- Robinson, L. y Miller, R. (2015). The Impact of Bisphenol A and Phthalates on Allergy, Asthma, and Immune Function: a Review of Latest Findings. *Current Environmental Health Reports*, 2 (4), pp: 379-387.
- Rocha-Santos, T. y Duarte, A.C. (2015). A critical overview of the analytical approaches to the occurrence, the fate and the behavior of microplastics in the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 65, pp: 47-53.
- Rodríguez-Seijo, A., Lourenço, J., Rocha-Santos, T.A., da Costa, J., Duarte, A.C., Vala, H. y Pereira, R. (2017). Histopathological and molecular effects of microplastics in *Eisenia andrei* Bouché. *Environmental Pollution*, 220, pp: 495-503.
- Santillo, D., Miller, K. y Johnston, P. (2017). Microplastics as contaminants in commercially important seafood species. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13 (3), pp: 516-521.
- SAPEA (2019). Science Advice for Policy by European Academies. A Scientific Perspective on Microplastics in Nature and Society. Berlin: SAPEA. Disponible en: <https://doi.org/10.26356/microplastics> [acceso: 14-11-19].
- Schwabl, P., Köppel, S., Königshofer, P., Bucsecs, T., Trauner, M., Reiberger, T. y Liebmann, B. (2019). Detection of Various Microplastics in Human Stool: A Prospective Case Series. *Annals of Internal Medicine*, 171, pp: 453-457.
- Selke, S.E.M. y Culter, J.D. (2016). En libro: *Plastics Packaging: Properties, Processing, Applications, and Regulations*. Carl Hanser Verlag, Munich, Germany.
- Serrano, S.E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R. y Sathyanarayana, S. (2014). Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health*, 13 (1), pp: 43.
- Shahul Hamid, F., Bhatti, M.S., Anuar, N., Anuar, N., Mohan, P. y Periathamby, A. (2018). Worldwide distribution and abundance of microplastic: How dire is the situation?. *Waste Management & Research*, 36 (10), pp: 873-897.
- Smithers Pira (2018). *The Future of Rigid Plastic Packaging to 2022, USA*.
- Sohail, M., Sun, D.-W. y Zhu, Z. (2018). Recent developments in intelligent packaging for enhancing food quality and safety. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58 (15), pp: 2650-2662.
- Souza Machado, A.A., Kloas, W., Zarfl, C., Hempel, S. y Rillig, M.C. (2018). Microplastics as an emerging threat to terrestrial ecosystems. *Global Change Biology*, 24, pp: 1405-1416.
- Stock, V., Böhmert, L., Lisicki, E., Block, R., Cara-Carmona, J., Pack, L.K., Selb, R., Lichtenstein, D., Voss, L., Henderson, C.J., Zabinsky, E., Sieg, H., Braeuning, A. y Lampen, A. (2019). Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles *in vitro* and *in vivo*. *Archives of Toxicology*, 93 (7), pp: 1817-1833.
- Sun, X., Li, Q., Zhu, M., Liang, J., Zheng, S. y Zhao, Y. (2017). Ingestion of microplastics by natural zooplankton groups in the northern South China Sea. *Marine Pollution Bulletin*, 115, pp: 217-224.
- Swan, S.H., Main, K.M., Liu, F., Stewart, S.L., Kruse, R.L., Calafat, A.M., Mao, C.S., Redmon, J.B., Ternand, C.L., Sullivan, S., Teague, J.L. y S.f.F.F.R. Team (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113 (8), pp: 1056-1061.
- Thompson, R.C., Moore, C.J., Vom Saal, F.S. y Swan, S.H. (2009). Plastics, the environment and human health: current consensus and future trends. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364, pp: 2153-2166.

- Toussaint, B., Raffael, B., Angers-Loustau, A., Gilliland, D., Kestens, V., Petrillo, M., Rio-Echevarria, I.M. y Van den Eede, G. (2019). Review of micro- and nanoplastic contamination in the food chain. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 36 (5), pp: 639-673.
- UE (2002). Directiva 2002/72/CE de la Comisión de 6 de agosto de 2002 relativa a los materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con productos alimenticios. DO L 220 de 15 de agosto de 2002, pp: 18-58.
- UE (2011). 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. DO L 12 de 15 de enero de 2011, pp: 1-89.
- UE (2018). 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° 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. DO L 41 de 14 de febrero de 2018, pp: 6-12.
- UNE (2002). Norma UNE-EN 1186. (2002). Materiales y artículos en contacto con productos alimenticios. Plásticos.
- Van Cauwenberghe, L. y Janssen, C.R. (2014). Microplastics in bivalves cultured for human consumption. *Environmental Pollution*, 193, pp: 65-70.
- Van Cauwenberghe, L., Claessens, M., Vandegehuchte, M.B. y Janssen, C.R. (2015). Microplastics are taken up by mussels (*Mytilus edulis*) and lugworms (*Arenicola marina*) living in natural habitats. *Environmental Pollution*, 199, pp: 10-17.
- Van Eygen, E., Feketitsch, J., Laner, D., Rechberger, H. y Fellner, J. (2017). Comprehensive analysis and quantification of national plastic flows: the case of Austria. *Resources, Conservation & Recycling*, 117, pp: 183-194.
- Vatansever, E, Arslan, D. y Nofar, M. (2019). Polylactide cellulose-based nanocomposites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 137, pp: 912-938.
- VKM (2019). Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. Microplastics; occurrence, levels and implications for environment and human health related to food. VKM report 2019: 16.
- Vom Saal, F.S. y Hughes, C. (2005). An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 113 (8), pp: 926-933.
- Wang, W., Gao, H., Jin, S., Li, R. y Na, G. (2019). The ecotoxicological effects of microplastics on aquatic food web, from primary producer to human: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 173, pp: 110-117.
- Waring, R.H., Harris, R.M. y Mitchell, S.C. (2018) Plastic contamination of the Food chain. A threat to human health?. *Maturitas*, 115, pp: 64-68.
- Welle, F. y Franz, R. (2018). Microplastic in bottled natural mineral water - literature review and considerations on exposure and risk assessment. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 35 (12), pp: 2482-2492.
- Welshons, W.V., Thayer, K.A., Judy, B.M., Taylor, J.A., Curran, E.M. y vom Saal, F.S. (2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environmental Health Perspectives*, 111 (8), pp: 994-1006.
- Wright, S.L. y Kelly, F.J. (2017). Plastic and human health: a micro issue? *Environmental Science & Technology*, 51, pp: 6634-6647.
- Wu, L.H., Zhang, X.M., Wang, F., Gao, C.J., Chen, D., Palumbo, J.R., Guo, Y. y Zeng, E.Y. (2018). Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: A short review. *Science of the Total Environment*, 615, pp: 87-98.
- Xie, M.Y., Ni, H., Zhao, D.S., Wen, L.Y., Li, K.S., Yang, H.H., Wang, S.S., Zhang, H. y Su, H. (2016). Exposure to bisphenol A and the development of asthma: A systematic review of cohort studies. *Reproductive Toxicology*, 65, pp: 224-229.
- Yang, D., Shi, H., Li, L., Li, J., Jabeen, K. y Kolandhasamy, P. (2015). Microplastic Pollution in Table Salts from China. *Environmental Science & Technology*, 49 (22), pp: 13622-13627.
- Zheng, Y., Chen, J.C., Ma, Y.M. y Chen, G.Q. (2019). Engineering biosynthesis of polyhydroxyalkanoates (PHA) for diversity and cost reduction. *Metabolic Engineering*, 11, pii: S1096-7176(19)30108-9.

Si desea citar un Informe del Comité Científico de la AESAN en una publicación científica, le sugerimos que siga este modelo, adaptándolo al estilo de citación requerido por la publicación de destino:

Jos, A., Daschner, A., Rodríguez, D., Ros, G., Ruiz, M.J. y Tur, J.A. Grupo de trabajo (2017). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a una solicitud de evaluación inicial para la comercialización de semillas de chía (*Salvia hispanica*) en platos preparados esterilizados basados en granos de cereales, pseudocereales y/o legumbres, en el marco del Reglamento (CE) N° 258/97 sobre nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 25, pp: 47-54.

Abreviatura revista: Rev. Com. Cient. AESAN



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



Agencia
Española de
Seguridad
Alimentaria y
Nutrición