

## Opinión del Comité Científico de la AESA sobre una cuestión planteada por la Presidencia de la AESA, en relación con el riesgo de la presencia de Semicarbazida (SEM) en algunos productos alimenticios envasados en tarros de vidrio con tapas de metal con juntas de PVC

Núm. Referencia: AESA-2003-006

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria el 12 de mayo de 2004

### Miembros del Comité Científico

Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Andrés Otero Carballeira, María Luisa García López, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, Juan José Badiola Díez, Fernando Rodríguez Artalejo, José Luis García López, Manuel Martín Esteban, Andreu Palou Oliver, Margarita Arboix Arzo, Manuela Juárez Iglesias, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Vicente Sanchís Almenar, Gonzalo Zurera Cosano, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpener, Gregorio Varela Moreiras.

### Grupo de Trabajo

Arturo Anadón Navarro (coordinador)  
Margarita Arboix Arzo  
Juan Francisco Cacho Palomar  
Francesc Centrich Escarpener

### Resumen

La semicarbazida (SEM), compuesto hidracina, es un contaminante que se ha encontrado en una gran variedad de alimentos y su presencia podría tener diferentes orígenes tales como la biotransformación metabólica de la nitrofurazona (fármaco antibacteriano prohibido en animales productores de alimentos), la degradación del compuesto azodicarbonamida (aditivo blanqueante, aditivo de materiales plásticos, sustancia utilizada en las juntas de cierre de tapas de metal en envases de vidrio), y en los procesos tecnológicos que utilizan resinas con carragenanos. Se ha señalado la posible presencia de SEM, principalmente, en algunos productos alimenticios envasados en tarros de vidrio con tapas de metal con juntas de plástico y se ha evaluado el grado de riesgo en relación a una potencial carcinogénesis y genotoxicidad a partir de los datos de concentración/exposición de la SMZ encontrados en los alimentos infantiles.

Los datos toxicológicos existentes de la SMZ son limitados, pero indicativos de que la SMZ posee potencial de genotoxicidad y de carcinogenicidad. No obstante, los datos disponibles no permiten claramente afirmar que la actividad genotóxica observada *in vitro* se expresa también *in vivo*. En el ratón, la semicarbazida posee propiedades carcinógenas potenciales a dosis de 100 mg/kg p.c./día.

Los análisis de los envases de alimentos infantiles mostraron resultados positivos a SMZ en un rango entre 20 y 40 µg/kg en la UE y entre 1 y 30 µg/kg en muestras españolas. Usando el valor de ingesta Percentil 95 (g/niño/día) de alimentos infantiles relevantes y asumiendo el nivel de contaminación de 40 µg/kg en todos los productos, la exposición estimada es 2,1 µg/kg p.c./día en niños de 9 meses de edad de un peso corporal medio de 8,8 kg, y un valor de ingesta Percentil 95 de 463,7 g/niño/día. En adultos de 60 kg expuestos en dieta a una contaminación de SMZ de 2 µg/kg de alimento y suponiendo que consumen 1 kg de alimento/día, se estima un nivel de exposición de 0,03 µg/kg p.c./día. Por lo tanto el riesgo que ello supone para el consumidor, niños y adultos es bajo.

Se concluye, que no existen datos científicos suficientes como para recomendar la modificación los hábitos dietéticos actuales de los consumidores, incluyendo los niños de corta edad. No obstante, se recomienda continuar los estudios sobre las causas posibles de la presencia de SMZ en los alimentos, así como realizar estudios complementarios de genotoxicidad *in vivo*, de toxicocinética y muestreos analíticos de SMZ en diferentes tipos de alimentos, para identificar las variables y los procesos implicados en la aparición de SMZ.

### Palabras Clave

Semicarbazida, contaminante, alimentos infantiles, análisis de alimentos, riesgos para el hombre, seguridad consumidor.

## Antecedentes

En julio de 2003 la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) fue informada por la industria alimentaria de la posible presencia de Semicarbazida (SEM) en algunos productos alimenticios envasados en tarros de vidrio con tapas de metal con juntas de plástico (PVC). El 14 de octubre de 2003, la EFSA emitió un informe de evaluación de riesgos respecto de la presencia de SEM en alimentos basándose en los estudios más recientes aportados por el Panel de Expertos en Aditivos, Aromas, Coadyuvantes Tecnológicos y Materiales en Contacto con Alimentos (AFC) el 14 de octubre de 2003.

La Presidencia de la AESA propuso la creación de un Grupo de Expertos en el seno de su Comité Científico para que elaborara un proyecto de Opinión de dicho Comité, en la que se deberían incluir los siguientes aspectos: Grado de evidencia en relación a la carcinogénesis y genotoxicidad; Evaluación de la exposición a partir de los datos de concentración de SEM encontrada en los alimentos infantiles y una aproximación a la evaluación del riesgo.

## Evaluación del riesgo

### **1. Origen de la semicarbazida: la semicarbazida es una hidracina que se ha encontrado en una gran variedad de alimentos y su presencia en los mismos podría tener diferentes orígenes:**

#### **a) Biotransformación metabólica de la nitrofurazona**

La semicarbazida es un metabolito de la nitrofurazona, fármaco perteneciente al grupo de los antibacterianos nitrofuranos. Su presencia en alimentos de origen animal se debe a un uso fraudulento, dado que la nitrofurazona se encuentra incluida en el Anexo IV del Reglamento del Consejo (CEE) 2377/90 (sustancias para las que no pueden fijarse un límite máximo de residuos), por lo que no puede utilizarse en animales productores de alimentos. En 1993, los nitrofuranos se incluyeron en el Anexo IV debido a la limitada información acerca de sus propiedades toxicológicas no pudiéndose establecer sus valores de límite máximo de residuos (LMR) para los tejidos comestibles de diferentes especies animales.

En los tejidos procedentes de animales tratados con nitrofuranos, la semicarbazida puede detectarse como uno de los productos de degradación de los nitrofuranos; la semicarbazida es un metabolito reactivo, capaz de unirse covalentemente con macromoléculas orgánicas, por lo que pueden presentarse aductos con el ADN de significancia toxicológica (EFSA/AFC/FCM/17-final).

#### **b) Degradación del compuesto azodicarbonamida**

Se conoce que la semicarbazida se puede formar a partir de la degradación de la azodicarbonamida, sustancia usada en el tratamiento de la harina como blanqueante en algunos países, pero no en la Unión Europea, y como aditivo de materiales plásticos (como sustancia espumante usada en las juntas de cierre en tapas de metal para frascos de vidrio). Los agentes espumantes se añaden a los polímeros durante el procesado para, a través del plástico, formar células de gas diminutas, fenómeno necesario para que el plástico actúe eficazmente como un sello; con las altas temperaturas del procesado, la azodicarbonamida se descompone en gases, principalmente nitrógeno, junto con monóxido de carbono, dióxido de carbono y amoníaco, así como residuos no volátiles en cantidades muy

pequeñas (biourea alrededor del 2%) y otros productos indeseables (SCF, 1995). Para la azodicarbonamida no se ha establecido por la Unión Europea una ingesta diaria admisible (ADI) o una ingesta diaria teórica.

#### c) Procesos tecnológicos que utilizan carragenanos

La semicarbazida se ha encontrado en algunos ovoproductos obtenidos por un proceso tecnológico que utiliza resinas con carragenanos.

#### d) Alimentos envasados

La semicarbazida está estructuralmente relacionada con la azodicarbonamida, y se ha encontrado en materiales, tales como juntas de cierre para tapas de metal en frascos de vidrio utilizados como envases de alimentos.

La semicarbazida se ha encontrado en alimentos infantiles, conservas y mermeladas, zumos de frutas, miel, vegetales esterilizados, mayonesa, mostaza, salsas y *ketchups* entre otros, que han sido envasados en los recipientes anteriormente mencionados.

## 2. Toxicología de la semicarbazida:

Aunque los datos toxicológicos existentes son limitados, son indicativos de que la semicarbazida posee potencial de genotoxicidad y de carcinogenicidad.

#### a) Genotoxicidad

Se ha demostrado que la semicarbazida posee una débil actividad mutagénica en ausencia de actividad metabólica. Estudios *in vitro* de mutación génica en la bacteria *Salmonella Typhimurium* (cepas TA1535 y TA100) en ausencia de actividad metabólica demuestran resultados positivos. También se han encontrado resultados positivos en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas con linfocitos de ratón (TNO, 2003). Por el contrario, estudios de clastogénesis en cultivos de células de mamíferos no fueron concluyentes, por lo que se están realizando de nuevo estos estudios (TNO, 2003).

#### b) Carcinogenicidad

No existen datos en el hombre. La Agencia Internacional sobre Investigación del Cáncer (IARC) clasifica a la semicarbazida como compuesto no carcinógeno para el hombre (Grupo 3). Sin embargo, existen datos, aunque cuestionados, de carcinogenicidad en animales. La semicarbazida no es carcinógeno en la rata CD hembra tratada con dosis en la dieta de 1000 mg/kg durante 32 semanas, o 500 mg/kg durante 78 semanas (Weisburger et al., 1981). Por el contrario, ratones *Swiss* hembras tratados con semicarbazida, dosis orales de 0,062% en el agua de bebida, durante toda la vida mostraron angiomas y angiosarcomas así como también tumores en pulmón. La dosis de semicarbazida que puede originar estos tumores localizados es equivalente a 100 mg/kg p.c./día administrada durante todo el periodo de vida. Diversos autores han señalado que la semicarbazida es uno de los carcinógenos más débiles entre las diferentes hidracinas ensayadas en el ratón (IARC, 1974; Parodi et al., 1981; Cheeseman, 1999).

### c) Conclusiones sobre genotoxicidad y carcinogenicidad

- Los datos disponibles no permiten evaluar si la actividad genotóxica observada *in vitro* se expresa también *in vivo*, lo que se podría descartar probablemente por un ensayo complementario de genotoxicidad *in vivo*, usando dos células somáticas (por ejemplo, células de médula ósea y de hígado de mamíferos).
- Se desconoce la toxicocinética de la semicarbazida. Sería importante evaluar la distribución tisular.
- En el ratón, la semicarbazida posee propiedades carcinógenas potenciales (dosis mínima observada de 100 mg/kg p.c./día).

### 3. Evaluación de la exposición realizada a partir de los datos de concentración de semicarbazida encontrados en los alimentos infantiles

Aunque existen pocos datos sobre las concentraciones presentes de semicarbazida en alimentos, estas varían entre 20 µg/kg en alimentos infantiles y 2,6 µg/kg en otros productos. Se debe destacar que puede haber considerable variación en la concentración de semicarbazida entre los diferentes lotes pertenecientes al mismo producto y también que puede originarse una pérdida de semicarbazida con el almacenamiento del producto.

Los análisis correspondientes a los envases de alimentos infantiles han dado como resultado cifras positivas de contaminación por semicarbazida que están entre 20 y 40 µg/kg (Alert/002/03E) y entre 1 y 30 µg/kg en muestras recogidas y analizadas en España, lo que supondría, usando el valor máximo de 40 µg/kg, que la exposición estaría entre 2,6 y 8,3 µg/día para niños de 5,8 y 9,8 kg de peso corporal (considerando que la ingesta media es 67 g/niño/día, y 208 g/niño/día, respectivamente) (CEC, 1993), cantidades muy por debajo de las observadas como tóxicas en los ensayos de carcinogénesis. (Anexo: Tabla de resultados obtenidos en muestras tomadas en España).

Las concentraciones más altas de semicarbazida aparecen en los alimentos infantiles envasados en frascos de cristal, por lo que la contribución de los alimentos envasados en frascos de cristal usados en la dieta total en adultos es probablemente más baja que en la dieta de los niños.

Usando el valor de ingesta Percentil 95 (g/niño/día) de alimentos infantiles relevantes y asumiendo el nivel de contaminación de 40 µg/kg en todos los productos, la exposición estimada es 2,1 µg/kg p.c./día en niños de 9 meses de edad (un niño de 9 meses, de peso corporal medio de 8,8 kg, tiene un valor de ingesta Percentil 95 de 463,7 g/niño/día) (CEC, 1993); es decir en 464 g de alimento puede existir un nivel de contaminación de 18,6 µg lo que significa 18,6 µg/ 8,8 kg, es decir 2,1 µg/kg p.c./día).

En adultos con peso corporal medio 60 kg expuestos en dieta a una contaminación de semicarbazida de 2 µg/kg de alimento y suponiendo que consumen 1 kg de alimento/día, se estima un nivel de exposición de 0,03 µg/kg p.c./día.

### Conclusiones y recomendaciones

Se ha detectado la presencia de semicarbazida en ciertos alimentos, aunque en cantidades muy pequeñas. El riesgo que ello supone para el consumidor, tanto para los adultos como para los niños, evaluado en función de la peligrosidad de la semicarbazida y de la dosis interna de exposición es bajo.

Se recomienda continuar los estudios sobre las causas posibles de la presencia de semicarbazida en los alimentos, así como realizar estudios complementarios de genotoxicidad *in vivo* y estudios de toxicocinética para aportar un mayor conocimiento de la toxicología de la semicarbazida.

Se deben continuar los estudios analíticos de semicarbazida en diferentes tipos de alimentos, intentando buscar las variables y los procesos implicados en la aparición de semicarbazida como contaminante.

Teniendo en cuenta que la semicarbazida tiene efectos potenciales de mutagénesis y/o carcinogénesis debe acelerarse el desarrollo y la evaluación de riesgos de tapas y juntas alternativas para el sellado de los envases de vidrio utilizados para los alimentos.

Por el momento, no existen datos científicos suficientes como para recomendar la modificación los hábitos dietéticos actuales de los consumidores, incluyendo los niños de corta edad.

## Bibliografía

- Alert/002/03E (2003). Annex 5.
- CEE (1993). *Nutrient and energy intakes for the European Community, reports of the Scientific Committee on Food, thirty first series*, Office for Official Publications of the E.C., Luxembourg.
- Cheeseman, M. A., Machuga, E. J. and Bailey, A. B. (1999). *A tiered approach to threshold of Regulation*. Food and Chemical Toxicology 37, 387-412.
- EFSA/AFC/FCM/17 final (2003). *Statement of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food updating the advice available on semicarbazide in packaged foods*. Adopted on 1 October 2003.
- IARC (1974). *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: Some aromatic amines, hydrazine and related substances, Nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*. Volume 4. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France).
- Parodi, S., Flora, S. D., Cavanna, M., Pino, A., Robbiano, L., Bennicelli, C. and Brambilla, G. (1981). *DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity*. Cancer Research 41, 1469-1481.
- Reglamento del Consejo 90/2377/CEE, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.
- SCF (1995). *Opinion of the Scientific Committee on Food on the 23rd additional list of monomers and additives for food contact material*. SCF/CS/PM/GEN/M95 Final.
- TNO (2003). *Oral presentation of results of genotoxicity studies commissioned by EFSA and conducted at TNO, Zeist, The Netherlands, presented at the Scientific Panel meeting on 30 September 2003*.
- Weisburger, E. K., Ulland, B. M., Nam, J., Gart, J. J. and Weisburger, J. H. (1981). *Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals*. Journal of the National Cancer Institute 67, 75-88.
- Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals*. Journal of the National Cancer Institute 67, 75-88.

SEM en productos alimenticios Datos procedentes de CNA-AESA, Galicia, Cataluña y Valencia  
Unidades: µg/Kg

	CNA-AESA <sup>1</sup>				Galicia			
	N	Media	Mediana	Rango	N	Media	Mediana	Rango
Alimentos infantiles con carne	7	16,4	15	10 a 30				
Alimentos infantiles con pescado	4	15	15	10 a 20				
Alimentos infantiles con verdura								
Alimentos infantiles con fruta	3	3,7	5	1 a 5				
Alimentos infantiles con cereales								
Alimentos infantiles mixtos vegetales	3	4,7	2	2 a 10	6			
Alimentos infantiles mixtos vegetales y lácteos	4	11,8	12,5	2 a 20	1			
Alimentos infantiles lácteos								
Alimentos infantiles salsa								
Zumos infantiles	3	5	5	5	8	2,6	2,8	0,5 a 6
Productos Pesqueros	1	6	6	6				
Productos vegetales	15	1,4	1	0,5 a 3,8				
Néctares y zumos	4	0,5	0,5	0,5	16	0,7	0,5	0,5 a 3,3
Mermeladas	7	0,7	0,5	0,5 a 1,5				
Salsas	5	1,3	0,5	0,5 a 4,3				
Bebidas (agua, cerveza)	7	0,5	0,5	0,5				
Productos cárnicos (salchichas, patés)	6	0,5	0,5	0,5				

	Cataluña				Valencia			
	N	Media	Mediana	Rango	N	Media	Mediana	Rango
Alimentos infantiles con carne	8	37	35,2	12,3 a 61,6	1	13	13	
Alimentos infantiles con pescado	8	33,2	28,7	7,5 a 86,6	1	27	27	
Alimentos infantiles con verdura	7	24,7	14,1	8,6 a 64,9				
Alimentos infantiles con fruta	3	3,7	5	1 a 5				
Alimentos infantiles con cereales								
Alimentos infantiles mixtos vegetales	9	7,7	7,4	1,7 a 14,8	2	7,3	7,3	0,5 a 14
Alimentos infantiles mixtos vegetales y lácteos								
Alimentos infantiles lácteos								
Alimentos infantiles salsa								
Zumos infantiles	7	5,3	4,3	1,2 a 11,9	1	0,5	0,5	
Productos Pesqueros								
Productos vegetales								
Néctares y zumos	25	1,6	0,6	0,5 a 6,3	3	0,5	0,5	
Mermeladas								
Salsas								
Bebidas (agua, cerveza)								
Productos cárnicos (salchichas, patés)								

1. Una de las muestras se analizó sin homogeneizar el contenido del envase y se obtuvo el resultado de 65,5 ug/kg, no se ha incluido los rangos ni en el cálculo de la media y la mediana.

#### Fechas de los datos

CNA/AESA: 4 de diciembre de 2003

Cataluña: 2 de enero de 2004

Valencia: 2 de enero de 2004

CNA-AESA. LQ: 1 ug/Kg Galicia. LQ: 1 ug/Kg Valencia. LQ: 1 ug/Kg Cataluña. LQ: 1 ug/Kg FIAB. LQ: 1 ug/Kg.

Los valores por debajo del límite de cuantificación se han considerado LQ/2.