

# Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la prospección de peligros químicos de interés en seguridad alimentaria en España (2)

Número de referencia: AESAN-2022-006

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 29 de junio de 2022

## Grupo de trabajo

**María José González Muñoz (Coordinadora), Houda Berrada Ramdani, Sonia Marín Sillué, Francisco José Morales Navas, Silvia Pichardo Sánchez y Ana María Rivas Velasco**

## Comité Científico

**Carlos Alonso Calleja**  
Universidad de León

**Carlos M. Franco Abuín**  
Universidade de Santiago de Compostela

**Sonia Marín Sillué**  
Universitat de Lleida

**Magdalena Rafecas Martínez**  
Universitat de Barcelona

**Houda Berrada Ramdani**  
Universitat de València

**Ángel Gil Izquierdo**  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Francisco J. Morales Navas**  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**María del Carmen Recio Iglesias**  
Universitat de València

**Irene Bretón Lesmes**  
Hospital Gregorio Marañón de Madrid

**María José González Muñoz**  
Universidad de Alcalá de Henares

**Victoria Moreno Arribas**  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Ana María Rivas Velasco**  
Universidad de Granada

**Araceli Díaz Perales**  
Universidad Politécnica de Madrid

**Isabel Hernando Hernando**  
Universitat Politècnica de València

**Silvia Pichardo Sánchez**  
Universidad de Sevilla

**Gloria Sánchez Moragas**  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Pablo Fernández Escámez**  
Universidad Politécnica de Cartagena

**Esther López García**  
Universidad Autónoma de Madrid

**María del Puy Portillo Baquedano**  
Universidad del País Vasco

**Antonio Valero Díaz**  
Universidad de Córdoba

## Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

**Gestión técnica del informe AESAN:** Paula Arrabal Durán

## Resumen

A lo largo de la cadena alimentaria pueden estar presentes, incorporarse o producirse distintos peligros de tipo químico que podrían suponer un riesgo para el consumidor.

Ya en el 2018, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) realizó una revisión de los peligros químicos de mayor interés para la seguridad alimentaria en España que no contaban con una regulación específica, identificándolos y señalando aquellos alimentos o condiciones que, *a priori*, podrían implicar un mayor riesgo para el consumidor, con el fin de realizar, eventualmente, estudios prospectivos. En este nuevo informe se han contemplado los siguientes peligros químicos y matrices: aluminio, antimonio, cromo (VI), antraquinonas,

aflatoxinas en avellanas, melamina, análogos del bisfenol A (BPA) y micotoxinas de *Aspergillus* (esterigmatocistina).

Como en el informe anterior, se ha descrito, de cada uno de ellos, su identificación y caracterización, la evaluación de la exposición, incluyéndose recomendaciones y consideraciones futuras.

Por otro lado, la identificación de nuevos peligros para los que puede producirse una exposición significativa, o la evaluación del riesgo derivado de una exposición o susceptibilidad nuevas o incrementadas significativamente a un peligro conocido es importante, no solo a efectos de un eventual control de estos peligros emergentes, sino también de promover la investigación y mejorar su conocimiento por parte de los consumidores y de la comunidad científica.

### Palabras clave

Prospectivo, riesgos químicos, aluminio, antimonio, cromo (VI), antraquinona, aflatoxinas en avellanas, melamina, análogos del bisfenol A, BPA, micotoxinas de *Aspergillus*, esterigmatocistina.

## Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the prospection of chemical hazards of interest in food safety in Spain (2)

### Abstract

Throughout the food chain, various chemical hazards may be present, incorporated or produced, which may pose a risk to the consumer.

In 2018, the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) reviewed the most relevant chemical hazards for food safety in Spain, which had no specific regulation, identifying them and pointing out those foods or conditions which, *a priori*, could imply a greater risk for the consumer, to perform prospective studies, eventually. This new report addresses the following chemical hazards and matrixes: aluminium, antimony, chromium (VI), anthraquinones, aflatoxins in hazelnuts, melamine, bisphenol A (BPA) analogues and *Aspergillus* mycotoxins (sterigmatocystin).

As in the previous report, the identification and characterisation, exposure assessment, recommendations and future considerations have been described for each of them.

On the other hand, it is essential to identify new hazards for which significant exposure may occur or to assess the risk arising from new or significantly increased exposure or susceptibility to a known hazard, not only for the eventual control of these emerging hazards but also to promote research and to improve consumer and scientific understanding.

### Key words

Prospective, chemical hazards, aluminium, antimony, chromium (VI), anthraquinones, aflatoxins in hazelnuts, melamine, bisphenol A analogues, BPA, *Aspergillus* mycotoxins, sterigmatocystin.

### **Cita sugerida**

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) González, M.J. (Coordinadora), Berrada, H., Marín, S., Morales, F.J., Pichardo, S. y Rivas, A.M. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la prospección de peligros químicos de interés en seguridad alimentaria en España (2). *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2022, 36, pp: 113-159.

## 1. Introducción

A lo largo de la cadena alimentaria pueden estar presentes, incorporarse o producirse distintos peligros de tipo químico que pueden suponer un riesgo para el consumidor. Los programas de control oficial tratan de garantizar la realización de controles de los peligros de interés en seguridad alimentaria en función del riesgo, pero solo afectan a aquellos parámetros con límites máximos fijados en determinados alimentos. Sin embargo, existen otros peligros de interés en seguridad alimentaria para los que no existe una regulación específica o existe, pero solo en determinados alimentos, que pueden ser objeto de programas de prospección con el fin de obtener datos que, además de proteger al consumidor de una exposición puntual a un peligro, permitan realizar una evaluación del riesgo. Además, la identificación de nuevos peligros para los que puede producirse una exposición significativa, o la evaluación del riesgo derivado de una exposición o susceptibilidad nuevas o incrementadas significativamente a un peligro conocido, es importante, no solo a efectos de un eventual control de estos peligros emergentes, sino también de promover la investigación y mejorar su conocimiento por parte de los consumidores y de la comunidad científica. En este sentido, en 2018, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) publicó un primer informe sobre la prospección de peligros químicos de interés en seguridad alimentaria en España (AESAN, 2018) en el cual se señalaban los siguientes:

- Cilindropermopsina (toxina de cianobacterias) en agua de bebida (no envasada).
- Cloropropanoles y glicidol en alimentos infantiles.
- Furano y derivados en alimentos procesados en general y alimentos infantiles en particular.
- Hidrocarburos de aceites minerales.
- Micotoxinas producidas por hongos del género *Claviceps* en cereales y alimentos derivados.
- Toxinas de *Alternaria* en frutas, hortalizas, cereales y tomate.
- Micotoxinas de *Fusarium* (eniáticas, nivalenol) en cereales.
- Alcaloides de la pirrolizidina en alimentos infantiles, complementos alimenticios, miel, polen, té, infusiones y cereales.

Con el fin de incorporar más peligros de interés a posibles estudios prospectivos, se solicita al Comité Científico que realice una nueva revisión de los peligros de mayor interés en seguridad alimentaria en España que no cuenten con una regulación específica, identificándolos y señalando aquellos alimentos o condiciones que, *a priori*, podrían implicar un mayor riesgo para el consumidor.

## 2. Peligros químicos

Se han contemplado los siguientes peligros químicos y matrices:

- Aluminio.
- Antimonio.
- Cromo (VI).
- Antraquinonas.
- Aflatoxinas en avellanas.

- Melamina.
- Análogos del bisfenol A (BPA).
- Micotoxinas de *Aspergillus* (esterigmatocistina).

### 3. Aluminio

#### 3.1 Identificación y caracterización del peligro

En el informe del Comité Científico de la AESAN en relación al posible riesgo del aluminio (Al) dietético de 2009 se describen ampliamente los peligros de la exposición dietética a este metal, al ser esta la principal vía de exposición de la población general (AESAN, 2009).

Su absorción es escasa, siendo su bioacumulación y su persistencia en el organismo las que definen su toxicidad a largo plazo. Su órgano diana es el cerebro (Exley, 1999), de ahí su relación con enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Alzheimer. También se acumula en los huesos, incrementando la posibilidad de ruptura, sobre todo en adolescentes. Según los últimos datos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS), se considera improbable que el Al sea genotóxico y carcinogénico para el ser humano.

La EFSA estableció un LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) de 50 mg aluminio/kg peso corporal/día (rango 50-100) y un NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) de 10 mg aluminio/kg p.c./día (rango 10-100), utilizando como criterios de valoración la neurotoxicidad, la toxicidad testicular, la embriotoxicidad y la toxicidad del neurodesarrollo (EFSA, 2008a).

La OMS fijó una Ingesta Semanal Tolerable Provisional (ISTP) de 2 mg aluminio/kg p.c./semana y la EFSA indica una Ingesta Semanal Tolerable (IST) de 1 mg aluminio/kg p.c./semana. El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) utilizó el estudio publicado por Poirier et al. (2011) como base para la evaluación, obteniendo un NOAEL de 30 mg aluminio/kg p.c./día, aplicando un factor de incertidumbre de 100 (JECFA, 2011).

#### 3.2 Evaluación de la exposición y riesgos

En todas las evaluaciones del riesgo de ingesta de Al a través de los alimentos y/o aditivos, realizadas tanto por la EFSA como por la OMS, se ha identificado este metal como un posible riesgo para la salud, fundamentalmente para la población infantil, debido a que su ingesta supera los valores de referencia establecidos.

La mayor parte de la ingestión de Al proviene de la alimentación, a través de diferentes formas: alimentos contaminados por Al, debido a su contenido natural, agua y alimentos industrializados que poseen el Al como conservante y/o colorante (Crisponi et al., 2013) o por migración de materiales en contacto con alimentos (AESAN, 2009).

La EFSA estimó que la exposición para los adultos oscilaba entre 0,2 a 1,5 mg aluminio/kg p.c./semana y, para los niños, entre 0,7 a 2,3 mg aluminio/kg p.c./semana, concluyendo que es probable que la IST de 1 mg aluminio/kg p.c./semana sea superada por una parte importante de la población europea (EFSA, 2008a).

### 3.2.1 Aguas

La forma más biodisponible de Al para ser absorbida por el intestino se presenta en el agua potable y su presencia es debida a la utilización del sulfato de Al como agente floculante en el tratamiento de suministros de agua. No obstante, la ingesta de Al a través del agua potable generalmente es baja. La contaminación máxima de Al permitida en agua potable es variable y dependiente del país, teniendo valores que van de 0,03 a 0,2 mg/l de agua (Matías et al., 2018). En varias ciudades se han detectado concentraciones de Al en el agua potable de 0,4 a 1 mg/l (ATSDR, 2008).

En aguas naturales, los niveles de Al generalmente son menores de 0,1 mg/l (ATSDR, 2008). La *United States Environmental Protection Agency* (EPA) ha recomendado un nivel de contaminación máximo secundario (*Secondary Maximum Contaminant Level, SMCL*) de 0,05 a 0,2 mg/l para Al en el agua potable (EPA, 2022). El SMCL no está basado en niveles que pueden afectar la salud de seres humanos o animales, sino en sabor, olor o color. Por su parte, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha establecido un límite para Al en agua en botella de 0,2 mg/l (ATSDR, 2008).

### 3.2.2 Alimentos

En 2008, la EFSA evaluó la exposición de la población europea al Al vía alimentaria resultando en 0,2-1,5 mg aluminio/kg p.c./semana para la población general, pudiendo llegar a 2,3 mg aluminio/kg p.c./semana en niños, superando la IST y la ISTP (EFSA, 2008a). En 2012, el JECFA evaluó la exposición a este metal y estableció también que la población infantil, consumidora regular de los alimentos que contienen mayor cantidad de aditivos con Al, cereales y derivados (pan, galletas, pasteles, etc.) podría exceder la ISTP. Por tanto, estos dos organismos han identificado este metal como un posible riesgo para la salud, fundamentalmente para la población infantil, debido a que su ingesta supera los valores de referencia establecidos (JECFA, 2012).

El consumo diario de una persona adulta es aproximadamente 7 a 9 mg de Al al día a través de los alimentos.

### 3.2.3 Aditivos

La Comisión Europea, en 2010, propuso reevaluar todos los aditivos alimentarios que estaban permitidos antes del 20 de enero de 2009, estableciendo como fecha límite para los aditivos alimentarios que contienen Al en 2018 (UE, 2010a).

En 2013, la EFSA evaluó la exposición al Al procedente de cinco aditivos alimentarios que lo contienen (E-523, E-541 (i, ii), E-554, E-556 y E-559) en los escenarios de que todos los alimentos que contienen dichos aditivos se consumen y en sus límites máximos. En ambos escenarios, las ingestas estimadas superaban muy por encima la ISTP y la IST (EFSA, 2013a).

Los compuestos de Al permitidos en la fabricación de aditivos se encuentran regulados en el Reglamento (UE) N° 380/2012, por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) N° 1333/2008 en lo que se refiere a las condiciones de utilización y los niveles de utilización de aditivos alimentarios que contienen Al (UE, 2012a). De hecho, los aditivos que contienen Al no están permitidos en las fórmulas infantiles ni alimentos procesados infantiles a base de cereales.

El Panel de la EFSA sobre Aditivos Alimentarios y Fuentes de Nutrientes Agregados a los Alimentos (*Scientific Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food*, ANS) emitió una opinión científica reevaluando la seguridad de los sulfatos de Al (E-520, E-521, E-522 y E-523) y el fosfato de sodio y aluminio, ácido (E-541) como aditivos alimentarios en 2018, concluyendo que estos compuestos no son motivo de preocupación para la seguridad en los usos y niveles de uso autorizados actuales (EFSA, 2018).

### 3.2.4 Migración

La contribución de los alimentos cocinados en utensilios de Al, del papel de Al utilizado como envoltorio o de los botes de bebida es prácticamente inapreciable (del orden de 0,1 mg/día). La única excepción ocurre al cocinar o almacenar por largo tiempo en recipientes de Al sin proteger alimentos de alta acidez o salinidad (EFSA, 2008a).

El Reglamento (UE) 2016/1416 de la Comisión, que modifica el Reglamento (UE) N° 10/2011 sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos (por ejemplo, papel de Al), establece un límite de migración del Al de 1 mg por kg de alimento (UE, 2016).

### 3.2.5 Grupos de población

Los grupos de población más vulnerables a los efectos tóxicos del Al son los fetos (el metal atraviesa la placenta), lactantes (el metal se transfiere en la leche materna), y población infantil en general, ya que su capacidad de absorción de este metal es mucho mayor que en la población adulta.

## 3.3 Estrategias de gestión de riesgos

Las conclusiones del informe la AESAN de 2009 (AESAN, 2009) fueron: 1) la escasez de datos sobre el contenido de Al en alimentos en nuestro país; 2) la necesidad de realizar controles específicos de los niveles de Al en ciertas fórmulas para lactantes; 3) llevar a cabo estudios de toxicidad sobre los aditivos alimentarios que contienen Al en la población adulta y 4) disponer de estimaciones de la exposición dietética al mismo en nuestro país, incluyéndose métodos que permitan identificar sus fuentes, intrínseco o adicionado (aditivos, consecuencia del procesado, migraciones a partir de envases de almacenamiento, etc.), dado el potencial neurotóxico de este metal.

Hasta el momento no se ha avanzado mucho en estos aspectos.

Dado que no se puede disminuir la presencia de Al en el medio natural, se pueden emplear alternativas a su uso en la fabricación de aditivos y materiales en contacto con alimentos. Así, en el caso del tratamiento de las aguas residuales se ha propuesto la utilización de coagulantes vegetales, al constituir las aguas tratadas una de las principales vías de ingestión de este elemento (Matías-Cervantes et al., 2018). El uso excesivo de Al asociado con los aditivos alimentarios debe controlarse de manera efectiva (Ding et al., 2021).

Por su parte, la EFSA identificó las siguientes incertidumbres y/o lagunas de información a la hora de evaluar la exposición alimentaria al Al (EFSA, 2008a):

- Falta de representatividad de la totalidad de Europa en los datos de ingesta de Al (datos de

Finlandia, Reino Unido, Francia y España).

- Grandes variaciones entre los diferentes países que aportan datos, y, dentro de un país, diferencias entre los tipos de encuestas.
- Necesidad de más datos en los diferentes grupos de población.
- No se pudo determinar los compuestos individuales de Al ni las fuentes específicas que contribuyen al contenido de Al de un alimento específico debido a que los estudios dietéticos y los métodos analíticos utilizados solo determinan el contenido total de Al en los alimentos.

Debido a que no se puede excluir el riesgo relacionado con la exposición dietética al Al para ciertos grupos de consumidores, se deben continuar los esfuerzos para reducir la contaminación y la exposición.

La guía técnica del Consejo de Europa publicada en 2013 incluye la siguiente recomendación general: "El almacenamiento de alimentos líquidos ácidos (por ejemplo, zumos de fruta), alcalinos (masas con sosa) o salados, en utensilios de Al sin recubrir, debe limitarse para minimizar la liberación" (EDQM, 2013).

## 4. Antimonio

### 4.1 Identificación y caracterización del peligro

El antimonio (Sb) es un metaloide que se encuentra a bajos niveles en el medio ambiente, predominantemente en su forma trivalente (trihidróxido de antimonio ( $\text{Sb}(\text{OH})_3$ ), procedente tanto de la erosión natural del suelo, como de fuentes antropogénicas (EPA, 1979) (Mok y Wai, 1990).

Su absorción por vía gastrointestinal es escasa (1-10 %) y dependiente de diversos factores como la forma química y la solubilidad del Sb ingerido, la edad y la dieta. Varios estudios han evaluado los factores que contribuyen a la carga corporal de Sb. Un estudio de mujeres noruegas que nunca estuvieron embarazadas encontró que el aumento de la edad (25 a 40 frente a 18 a 24 años), una dieta omnívora (en comparación con una dieta vegetariana) y el consumo de tabaco se asociaron con niveles más altos de Sb sérico (Fløtre et al., 2017). Se distribuye por todo el organismo, siendo en pulmones, tracto gastrointestinal, glóbulos rojos, hígado, riñones, huesos, bazo y tiroides donde se alcanzan los niveles más elevados (Kirkland et al., 2007). El Sb trivalente se excreta predominantemente en las heces, con cantidades más pequeñas en la orina, y el Sb pentavalente se excreta principalmente en la orina.

El trióxido de Sb es clastogénico *in vitro*, pero no mutagénico, en ensayos de mutación genética en bacterias y en células de mamíferos cultivadas (ATSDR, 2019), si bien no se expresa *in vivo* (Kuroda et al., 1991) (Gurnani et al., 1992). La *International Agency Research on Cancer* (IARC, 2015) ha determinado que el trióxido de Sb es posiblemente cancerígeno para los humanos (Grupo 2B) y el trisulfuro de Sb no es clasificable en cuanto a carcinogenicidad en humanos (Grupo 3). La EPA no ha evaluado la carcinogenicidad del Sb. El Programa Nacional de Toxicología de Estados Unidos (*National Toxicology Program*, US-NTP) estableció que el  $\text{Sb}_2\text{O}_3$  es un carcinógeno humano según las pruebas de carcinogenicidad en organismos modelo y los resultados de investigaciones mecánicas (NTP, 2018). Aun así, los datos disponibles relacionados con la carcinogenicidad del Sb en humanos son insuficientes para evaluar la relación entre las personas expuestas al  $\text{Sb}_2\text{O}_3$  y el riesgo de cáncer humano (Bolan et al., 2022).

Tras un estudio subcrónico de agua potable con tartrato de potasio y Sb, se propuso un NOAEL de 6,0 mg antimonio/kg p.c./día. Utilizando este NOAEL y un factor de incertidumbre de 1000 (100 para la variación intraespecies y entre especies, y 10 para el uso de un estudio subcrónico), se obtuvo una Ingesta Diaria Tolerable (IDT) de 0,006 mg antimonio/kg p.c./día (o 0,36 mg Sb/persona/día) (OMS, 2003a). En base a los datos anteriores y considerando diversas exposiciones, se aplica una restricción de 0,04 mg antimonio/kg de alimento. Hay que tener en cuenta que el límite de migración podría superarse a temperaturas muy altas. Esta restricción permitiría que el 10 % de la IDT se asigne a materiales en contacto con alimentos (ATSDR, 2019).

Hasta el momento, no se han fijados límites máximos en el ámbito estatal ni comunitario con respecto a la presencia de Sb en alimentos. Sí está establecida una concentración máxima admisible para el agua potable de 5 µg/l en la Unión Europea (BOE, 2003). Según el Reglamento (UE) N° 10/2011 de la Comisión, los fabricantes tienen que asegurar que los envases de plástico no transfieran cantidades de Sb superiores al valor límite de migración específico de 40 µg/kg, incluso si la cocción del alimento se realiza cuando todavía está envasado (UE, 2011a). En Estados Unidos, mientras que el agua del grifo está regulada por la EPA con un nivel máximo de contaminante (*Maximum Contaminant Level, MCL*) para el agua potable de 6 µg/l (EPA, 2018), el agua embotellada se considera un producto alimenticio y, por lo tanto, cae dentro del alcance de la FDA (FDA, 2017) que no ha especificado un límite de migración para el Sb de los materiales de envasado de PET (tereftalato de polietileno).

Tras la exposición directa (inhalación o ingestión) o indirecta (a través de la cadena alimentaria), el Sb y los compuestos derivados del Sb reaccionan con los sulfhidrilos en el tejido humano, provocando hipoxia celular al inhibir la acción enzimática y alterar el equilibrio iónico celular. Todo ello conllevaría un mal funcionamiento metabólico y deterioro del sistema nervioso y órganos vitales (Yang et al., 2015). La ingestión excesiva de Sb por parte de los humanos puede provocar náuseas, diarrea, erupciones cutáneas y trastornos respiratorios (Hua et al., 2021) (Bolan et al., 2022).

Los principales efectos adversos se producen en el corazón (alteraciones en las lecturas de electrocardiograma), tracto gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, anorexia), sistema musculoesquelético (mialgia, artralgia), hígado (aumentos en alanina y aspartato aminotransferasas), páncreas (aumentos en los niveles de amilasa sérica) y sistema nervioso (dolor de cabeza, mareos) (Zaki et al., 1964) (Dancaster et al., 1966) (Sundar et al., 1998) (Thakur, 1998) (Palacios et al., 2001) (Andersen et al., 2005) (Lawn et al., 2006) (Neves et al., 2009).

Están disponibles los siguientes datos toxicológicos tras una exposición oral: aguda, nivel mínimo de riesgo (*Minimal Risk Levels, MRL*) 1 mg antimonio/kg p.c./día; NOAEL de 99 mg antimonio/kg p.c./día (NTP, 1992); subcrónica, MRL 0,0006 mg antimonio/kg p.c./día; NOAEL de 0,064 mg antimonio/kg p.c./día (Poon et al., 1998), no existiendo suficientes datos para la derivación de un MRL crónico (ATSDR, 2019).

Por otra parte, se han encontrado asociaciones entre los niveles de Sb en orina y el riesgo de diabetes (datos obtenidos de la encuesta 1999-2010 *National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES*) (Menke et al., 2016), problemas del sueño y somnolencia diurna (datos obtenidos de la encuesta 2005-2008 NHANES) (Scinicariello y Buser, 2016), autismo y desórdenes del espectro autista (Saghazadeh y Rezaei, 2017).

A mediados de la década de 1990, se planteó la hipótesis de que el crecimiento microbiano en el colchón de la cuna podría generar estibinas a partir del trióxido de Sb en los retardantes de llama. También se planteó la hipótesis de que la estibina podría provocar el Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) (Richardson, 1994).

#### 4.2 Evaluación de la exposición y riesgo

La población general puede estar expuesta al Sb a través de la ingestión de alimentos y agua potable, la inhalación de partículas del aire ambiental o la ingestión de tierra o polvo contaminados.

Los usos de Sb son numerosos. Shotyk et al. (2006) alertaron de la presencia de Sb en concentraciones significativas en aguas embotelladas, relacionándolas con el uso de Sb como catalizador en la producción de botellas de PET (Shotyk et al., 2006) (Shotyk y Krachler, 2007). Esto ocurre sobre todo cuando se dan condiciones de almacenamiento inadecuadas, incluidas la exposición a la luz solar y las altas temperaturas (Westerhoff et al., 2007) (Bach et al., 2013) (Fan et al., 2014), siendo la temperatura el factor más influyente en el aumento de la liberación de Sb (Greifenstein et al., 2013). Además, independientemente de la duración de la exposición a los rayos ultravioleta, la frecuencia de reutilización (hasta 27 veces) fue el factor principal que aumenta linealmente la lixiviación de Sb de las botellas de PET a todas las temperaturas probadas (Andra et al., 2012) (Filella, 2020).

Por su parte, Xu et al. (2021) estudiaron la lixiviación y biodisponibilidad *in vivo* de Sb en bebidas embotelladas en PET, especialmente cuando las bebidas se almacenan en malas condiciones, encontrando que las bebidas carbonatadas y ricas en proteínas exhibieron un mayor riesgo de exposición debido a la elevada lixiviación de Sb y la alta biodisponibilidad en comparación con otras categorías de bebidas. Las bebidas consideradas fueron gaseosas, zumos de frutas, té, bebidas deportivas, bebidas proteicas y bebidas de café. La ingesta diaria crónica (*Chronic Daily Intake*, CDI) de Sb a través de estas bebidas establecidas fue, por orden: zumo > refrescos (incluidas las bebidas carbonatadas, deportivas y proteicas) > té > café, con valores de 13,2, 9,30, 1,0 y 0,24 ng/kg p.c./día para niños de 2 a 18 años. Para adultos ( $\geq 19$  años), la CDI total fue, por orden: té > refrescos > café > zumo con valores de 8,78, 4,63, 2,92 y 2,19 ng/kg p.c./día. Entre todas las bebidas, los zumos representaron la mayor contribución al consumo de Sb en niños (39,1 % del CDI total), mientras que el té representó la mayor contribución en el caso de los adultos (47,4 % del CDI total). Además de las bebidas, se ha demostrado que la ingesta de otros alimentos constituye una ruta significativa para la exposición humana a Sb (Chen et al., 2014) (Cao et al., 2016).

En el caso de los zumos, Hansen et al. (2010) apuntaron la posibilidad de que el Sb provenga de algún ingrediente contaminado o del equipo de producción y no solo del PET.

Se han publicado muchos estudios sobre la presencia de Sb y los factores que influyen en botellas de PET, aunque según Filella (2020) no se ha profundizado en su conocimiento debido a deficiencias en el diseño de los estudios, como son el escaso número de muestras, falta de tratamientos estadísticos, etc., que conducen a conclusiones poco sólidas y deben ser corregirse en el futuro.

Son escasos también estudios de dieta total. Uno de ellos realizado en Cataluña en 2015, concluyó que los grupos de población estudiados tenían ingestas diarias muy por debajo del nivel de seguridad toxicológico establecido por la OMS en 6  $\mu\text{g}$  antimonio/kg p.c./día. Los alimentos que más

Sb aportaban fueron el pan, los cereales y las frutas (ACSA, 2015). Glorennec et al. (2016), encontraron que la dieta representaba más del 77 % de la exposición total al Sb en niños franceses de 3 a 6 años de edad. Por su parte, Pearson y Ashmore (2020), al caracterizar la peligrosidad del Sb, observaron que el grupo de los bebés estaban expuestos a valores que superaban los estimados como saludables.

### 4.3 Estrategias de gestión de riesgo

Se han realizado experimentos de gestión de riesgos a nivel de laboratorio respecto a la reducción de Sb en suelos contaminados, mediante la aplicación de determinados materiales que adsorban el metaloide, disminuyendo su biodisponibilidad en las plantas (Kumar et al., 2020) (Palansooriya et al., 2020) (Bolan et al., 2022), así como el uso de comunidades microbianas que modifiquen la toxicidad y movilidad de los compuestos de Sb mediante procesos redox (He et al., 2019) (Jeyasundar et al., 2021).

Para reducir los riesgos asociados a la exposición a Sb a través de la dieta es necesario la realización de estudios orientados a determinar la cesión y biodisponibilidad del Sb en diferentes matrices alimentarias (Xu et al., 2021). Además, sería interesante llevar a cabo estudios de toxicidad crónica.

Respecto a la lixiviación de Sb a partir de botellas fabricadas con PET, se pueden dar distintas pautas para reducir este proceso como, por ejemplo, lavar las botellas nuevas antes del primer uso, ya que la contaminación por este metaloide deriva del proceso de producción (Cheng et al., 2010), no almacenar estas botellas de PET en condiciones de alta temperatura (por ejemplo, maleteros de automóviles) y la no reutilización de las botellas (Filella, 2020).

Se necesitan estudios de seguimiento para bebés y niños pequeños, especialmente porque existe la posibilidad de exposición a partir de la ropa y los artículos del hogar tratados con retardantes de llama que contienen Sb.

## 5. Cromo (VI)

### 5.1 Identificación y caracterización del peligro

El cromo (Cr) es un metal presente en la naturaleza, formando parte de la crocoíta como cromato de plomo, siendo el elemento aislado por primera vez en 1798. La forma más frecuentemente encontrada en la naturaleza es el Cr (III), mientras que la presencia natural del Cr (VI) es poco habitual ya que se forma fundamentalmente en procesos industriales (Klaassen, 2019). El Cr (VI) se ha identificado como la forma más tóxica de cromo al atravesar rápidamente las membranas celulares y reducirse a Cr (III) causando efectos tóxicos (Ahmed et al., 2013).

#### 5.1.1 Toxicocinética

La exposición oral al Cr (VI) tiene lugar fundamentalmente a través del agua de bebida. No obstante, la exposición ambiental al compuesto también es relevante. Tras la exposición oral a Cr, su absorción en el hombre es baja (<10 % de la dosis ingerida). No obstante, en el caso del Cr (VI) la absorción es mayor (2-10 %) que en el compuesto trivalente (0,5-2 %) (ATSDR, 2012). En ambos casos, la absorción del Cr es mayor en estado de ayuno que con el estómago lleno (O'Flaherty, 1996). Concretamente, la administración conjunta de Cr (VI) con zumo de naranja se ha visto que reduce

la absorción oral (Kerger et al., 1996). Además, la absorción intestinal parece estar dificultada por el contacto con los jugos gástricos tanto en humanos como en ratas (De Flora et al., 1987).

El Cr (VI) atraviesa la membrana celular fácilmente a través de los transportadores de sulfatos y fosfatos (ATSDR, 2012). Una vez entra en la célula, el Cr (VI) es reducido a Cr (III) por el ácido ascórbico, glutatión o cisteína. Debido a este proceso, se generan radicales libres con formación de aductos de ADN que parecen ser los responsables de la toxicidad del Cr (VI) que se detallará más adelante (Reynolds et al., 2012) (Sun et al., 2015). Tras la ingestión, también existe metabolismo reductor de Cr (VI) a Cr (III) por la saliva y en mayor medida por los jugos gástricos (De Flora, 2000) (EFSA, 2014). Una vez el Cr (VI) se absorbe y pasa a la sangre, entra en el eritrocito donde puede quedar retenido. Los compuestos de Cr se distribuyen por todo el organismo con nivel altos en el hígado, bazo, riñones y médula ósea. En el caso de las partículas de Cr pueden quedar retenidas en los pulmones durante años (Klaassen, 2019).

La excreción de Cr se da mayoritariamente por orina. La vida media de eliminación del Cr (VI) es de 35-40 horas (Sedman et al., 2006). Se ha visto que la eliminación del Cr (VI) es más rápida en el caso de la absorción oral frente a otras vías de exposición, reflejando claramente el paso a Cr (III) antes de la absorción gastrointestinal (Coogan et al., 1991). No obstante, se ha estimado que la eliminación total de organismo del Cr (VI) es de 22 días (OMS, 2000).

### 5.1.2 Efectos tóxicos

Por exposición ambiental, el Cr (VI) es corrosivo y puede causar ulceración crónica y perforación del tabique nasal, así como ulceración en otras zonas de la piel, dermatitis alérgica por contacto y asma (Gibb et al., 2000a) (ATSDR, 2012). La ingestión accidental de altas dosis de Cr (VI) puede provocar fallo renal agudo caracterizado por proteinuria, hematuria y anuria, aunque el daño en el riñón por exposición crónica a niveles más bajos no está demostrado (ATSDR, 2012). Tras una exposición oral aguda a altas dosis de Cr (VI) se producen efectos respiratorios, hematológicos, hepáticos, renales y del tracto gastrointestinal, habiéndose observado que dosis entre 4-360 mg cromo (VI)/kg p.c. fueron letales (EFSA, 2014).

En estudios a dosis repetidas se han reportado diferentes NOAEL, siendo el NOAEL más bajo encontrado 0,21 mg cromo (VI)/kg p.c./día establecido en ratas expuestas durante 2 años a este metal, que desarrollaron efectos tóxicos a nivel hemático y hepático, además de infiltraciones celulares histiocíticas en los ganglios linfáticos mesentéricos y duodeno (NTP, 2008). Los órganos más afectados según estos estudios de dosis oral repetida de Cr (VI) son: sistema hemático, hígado, riñón y tracto gastrointestinal (Kumar y Rana, 1982) (Kumar et al., 1985) (Vyskocil et al., 1993) (Chopra et al., 1996) (Acharya et al., 2001) (NTP, 2007, 2008). Se ha observado igualmente alteración en la reproducción y el desarrollo de ratas y ratones a los que se administró el metal por vía oral, comprobándose que el Cr (VI) es capaz de atravesar la barrera placentaria y acumularse en el feto (EFSA, 2014).

Uno de los efectos más estudiados del Cr es la carcinogénesis. Se ha demostrado la relación entre la exposición ambiental y laboral al Cr (VI) y el cáncer de pulmón (Gibb et al., 2000b). De hecho, el Cr (VI) está clasificado en el Grupo 1 por IARC como carcinógeno en humanos, para el cáncer de pulmón e incluso de nariz y senos nasales basada en la evidencia de la exposición laboral (IARC,

1990), mientras que el Cr (III) está clasificado en el Grupo 3. Por otro lado, se ha sugerido la relación entre la ingestión de agua de bebida contaminada con Cr (VI) y la aparición de cáncer de estómago (Sedman et al., 2006) (Smith y Steinmaus, 2009), aunque no está totalmente confirmado dicho efecto en el hombre (IARC, 2012). Además, debido a estos limitados datos en el hombre, no se ha podido establecer una relación dosis-respuesta hasta el momento.

Los compuestos de Cr (VI) tienen efectos genotóxicos, mientras que los compuestos de Cr (III) son habitualmente no genotóxicos, probablemente debido a su baja capacidad de entrar en la célula (Klaassen, 2019). Se ha comprobado que el Cr (VI) entra rápidamente en la célula y allí se reduce a otras especies de cromo, principalmente a Cr (III), que parece ser el último responsable del daño al ADN. Durante este proceso de reducción se pueden generar diferentes lesiones como aductos de Cr-ADN, uniones proteínas-ADN, reacciones cruzadas intrahebra Cr-ADN y oxidación de las bases del ADN (O'Brien et al., 2003) (Macfie et al., 2010). Además, también se ha visto que el Cr (VI) es mutagénico tanto en modelos experimentales bacterianos como en mamíferos (O'Brien et al., 2003). Es importante destacar que los efectos genotóxicos observados *in vivo* son discordantes dependiendo de la vía de administración del Cr (VI), lo que indica que la capacidad reductora del tracto gastrointestinal es un factor determinante, ya que puede reducir significativamente la absorción del Cr (VI) cuando se administra vía oral (EFSA, 2014).

El Cr (VI) puede reaccionar igualmente con otros componentes celulares durante su proceso de reducción dentro de la célula. Se generan especies reactivas de oxígeno que inhiben la síntesis de proteínas y detiene la replicación del ADN. El Cr (VI) interrumpe la ruta de señalización del p53; altera el control del ciclo celular ATM/ATR; induce apoptosis e interfiere en la reparación del daño del ADN (Zhitkovich, 2005) (Salnikow y Zhitkovich, 2008). También puede reaccionar directamente activando las enzimas de señalización celular como la familia de las Src quinasas, estimulando la cascada de señales que conduce a la represión de la transcripción de importantes proteínas protectoras de las células (O'hara et al., 2003) (Nemec y Bachowsky, 2009) (Nemec et al., 2010).

## 5.2 Evaluación de la exposición y riesgo

A pesar de la conocida exposición laboral y ambiental al Cr, en el informe de la EFSA de 2014 en el que se analizaron datos de contenidos de cromo en alimentos y agua de bebida se ha estimado que la mayor contribución a la exposición global al Cr tiene lugar por la vía oral, a la que habría que sumar la inhalación de compuestos de Cr, como los presentes en el humo del tabaco (EFSA, 2014).

Hay que destacar que la presencia de Cr (VI) en el agua de bebida suele ser deberse a una contaminación antropogénica. De esta forma, el contenido natural de Cr en agua superficial es de 1-10 µg/l. Sin embargo, aunque el contenido habitual en agua de bebida es menor a 2 µg/l, en aguas muy contaminadas esta concentración puede aumentar hasta 120 µg/l (OMS, 2003b).

En el informe de la EFSA mencionado anteriormente se recogió el análisis de 88 muestras de agua en las que se determinó para el agua de grifo un límite inferior de 0,2 µg/l y un límite superior de 1,9 µg/l. En el caso del agua embotellada los valores oscilaron entre 0,3 µg/l y 3,4 µg/l (EFSA, 2014). El panel supuso que todo el Cr presente en el agua analizada procedía del Cr (VI) por dos motivos: la relación de Cr (VI)/total fue de 0,97, y, además, el agua destinada al consumo humano se trata

habitualmente con agentes oxidantes en su proceso de potabilización, lo que favorecería la presencia del Cr (VI) frente al Cr (III). Este informe concluye que existe preocupación por la ingesta media de Cr (VI) a través del agua potable para los lactantes. Los expertos establecieron como puntos de referencia para realizar la evaluación de los efectos no cancerígenos el nivel más bajo de BMDL10 (*Benchmark Dose Lower Confidence Limit*) para la hiperplasia epitelial difusa en ratones hembra y el nivel más bajo de BMDL05 para la toxicidad hemática en ratas macho en un estudio de toxicidad crónica de 2 años de duración. Los márgenes de exposición (*Margin of Exposure*, MOE) indican que no existe preocupación para los efectos no cáncer teniendo en cuenta la exposición actual al Cr (VI) a través del agua de bebida. Para los efectos cancerígenos se seleccionó como punto de referencia el nivel más bajo de BMDL10 para la combinación de adenomas y carcinomas en intestino delgado de ratón. De esta forma, los MOE calculados indicaron baja preocupación en relación con la exposición a Cr (VI) a través del agua de bebida para todos los grupos de edad excepto para los lactantes (0-1 años). En este sentido, se ha considerado que las exposiciones más elevadas al Cr (VI) a través de cualquier tipo de agua de bebida se dan en las poblaciones más jóvenes (0-3 años), por lo que podría existir riesgo en niños de otros grupos de edad además de los lactantes. Por todo ello, el informe indica que para mejorar esta estimación sería necesario disponer de más datos del contenido de Cr en el agua. Por último, habría que tener en cuenta también otras formas de ingestión del Cr (VI) como el consumo de determinados alimentos que emplean agua para su preparación como el café, infusiones, sopas, leche en polvo o zumos de frutas deshidratados. En el peor escenario posible en el que no habría reducción del Cr (VI) al Cr (III), se estimó que la exposición al metal se podría duplicar con relación al consumo de agua de bebida exclusivamente (EFSA, 2014).

Hasta la fecha, no existe un nivel máximo legislado de contenido en alimentos para el Cr (VI). Aunque sí existe a nivel europeo un nivel paramétrico de 50 µg de Cr/l para el contenido de Cr total en agua destinada al consumo humano (UE, 1998) y un límite máximo de 50 µg/l para el contenido total de Cr en agua mineral natural (UE, 2003). Actualmente, este valor de presencia del Cr en agua está siendo evaluado por la OMS, por lo que recientemente se ha establecido un valor paramétrico de 25 µg/l para el que se da un plazo de cumplimiento hasta el año 2036 (UE, 2020).

Por otro lado, la presencia de Cr (III) en alimentos sí es habitual, y se ha establecido una IDT de 0,3 mg/kg p.c./día. En el caso del Cr (VI) no se ha podido establecer un nivel seguro de ingesta debido a su demostrada relación con el cáncer (EFSA, 2014). Aunque hay una gran carencia de datos de la presencia del Cr (VI) en alimentos, los expertos han indicado que la presencia del Cr (VI) en éstos podría contribuir sustancialmente a la exposición al mismo, por lo que debería considerarse.

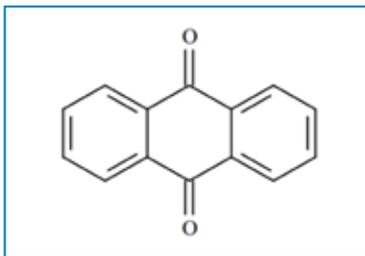
### 5.3 Consideraciones futuras

Es importante poner de manifiesto la falta de datos de contenido de Cr (VI) tanto en alimentos como en agua de bebida. En el caso de los alimentos, parece ser que la absorción de este metal está favorecida en caso de ayuno, por lo que su presencia en alimentos dificulta su propia absorción. Hasta el momento, la mayor preocupación de exposición al Cr (VI) parece ser a través del agua de bebida, en particular en el grupo de edad de 0-1 años. No obstante, la escasez de datos impide realizar una correcta evaluación de riesgo, por lo que se deben realizar controles del contenido del Cr (VI) tanto en agua como en alimentos.

## 6. Antraquinonas

### 6.1 Identificación y caracterización del peligro

La antraquinona ( $C_{14}H_8O_2$ ; 208,216 g/mol; CAS: 84-65-1; EC: 201-549-0, 9,10-antraquinona, ATQ) es un compuesto orgánico aromático con un anillo 9,10-dioxoantraceno (ECHA, 2022a) (Figura 1). La ATQ pertenece a una familia muy heterogénea de compuestos químicos denominados genéricamente antraquinonas, ya que su estructura polihidroxilada permite múltiples zonas y tipos de sustitución ( $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CHO$ ,  $-COOH$ ). De hecho, puede existir cierta confusión en la literatura científica, pero el término ATQ únicamente se refiere al isómero 9,10-antraquinona donde las posiciones 9 y 10 del anillo central de la molécula del antraceno han sido oxidadas a grupos carbonilo. Algunas de las antraquinonas más estudiadas son las derivadas del hidroxiantraceno, como son la aloe-emodina, crisofanol y reina entre otros, presentes en el ruibarbo y en la planta de aloe vera (IARC, 2018). Este documento se centra en la ATQ y no en sus derivados hidroxilados.



**Figura 1.** Estructura química de la antraquinona (9,10-dioxoantraceno, ATQ). **Fuente:** (ECHA, 2022a).

La ATQ presenta diferentes vías de formación. En la vía exógena, las antraquinonas se forman a partir de la oxidación de los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs) generados por la combustión incompleta del material orgánico. Genéricamente, se denominan antraquinonas a las formas oxidadas de los HAPs (oxi-HAPs). La ATQ es la quinona derivada del antraceno, y por ello también se la considera un contaminante ambiental. La toxicología de los HAPs ya está establecida y están legislados niveles máximos (2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  benzo[a]pireno, y 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para la suma de los cuatro principales HAPs) en alimentos (IARC 1987) (EFSA 2008b).

En la vía endógena, la ATQ puede generarse de manera natural por la actividad metabólica de diferentes organismos. Las antraquinonas son metabolitos secundarios presentes en la corteza y la raíz de muchas familias de plantas como son las *Polygonaceae*, *Rhamnaceae*, *Rubiaceae*, *Fabaceae*, *Xanthorrhoeaceae*, *Leguminosae* y *Liliaceae*. Las antraquinonas mayoritariamente están presentes como glicósidos ya que esta estructura les confiere mayor solubilidad y reduce su reactividad química hacia otros compuestos orgánicos. Los principales azúcares implicados son la ramnosa y la glucosa, que suelen unirse en las posiciones C-6 y C-8. Las formas glicona son convertidas a la correspondiente aglicona por acción de las  $\beta$ -glicosidasas o a través de reacciones oxidativas. La ATQ se encuentra en el rizoma y raíz de determinadas plantas (por ejemplo, *Rheum palmatum* L. y *Rheum officinale* Baillon) en niveles del 2,2 al 6,0 % (EFSA, 2020a). La planta de aloe vera (*Aloe* spp.) contiene diferentes antraquinonas que están principalmente localizadas en la parte exterior

de la pulpa de la hoja (Rahman et al., 2017). La ATQ es eliminada de los productos de aloe vera antes de su uso comercial mediante diferentes métodos como son la maceración, el reflujo con aplicación de calor, la extracción asistida por microondas, entre otros (Zhao et al., 2011). Esta extracción también elimina otras antraquinonas sustituidas como la fiscona, crisofanol, aloe-emodina y reina. Las antraquinonas también son constituyentes naturales en hongos (*Aspergillus* sp., *Eurotium* sp., *Emericella* sp., *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Mycosphaerella* sp., *Microsporium* sp., etc.), bacterias (*Streptomyces* sp.), líquenes e insectos de la familia *Coccidos*.

Se han descrito algunas aplicaciones terapéuticas para determinadas antraquinonas naturales basadas en su actividad antioxidante, estrogénica, vasodilatadora, laxante y diurética, así como antiosteoporótica, antiinflamatoria, antidiabética, antiviral, neuroprotectora y antimicrobiana (Duvall et al., 2016). Es por ello que las antraquinonas, y principalmente sus derivados hidroxilados, se pueden encontrar en una amplia variedad de suplementos dietéticos, preparados farmacológicos tradicionales chinos y medicamentos (Malik y Muller, 2016). Sin embargo, en las últimas décadas se han planteado problemas de toxicidad, que incluyen hepatotoxicidad (Wu et al., 2018), nefrotoxicidad (NTP, 2001), cardiotoxicidad (Malik y Muller, 2016), carcinogenicidad (Doi et al., 2005) y diarrea severa (Pelletier et al., 2000). Estos riesgos deben ser evaluados antes de utilizar suplementos que contienen antraquinonas como tratamientos terapéuticos crónicos (Guo y Mei, 2016).

Las antraquinonas tienen multitud de usos industriales. Una de las principales aplicaciones es como pigmento natural muy utilizado en la industria textil al ser una molécula muy estable al lavado y al calor (Yu, 2002) (IARC, 2018). También se usa como aditivo en el procesado alcalino de la pulpa de papel o como electrolito en baterías de flujo que proporcionan almacenamiento eléctrico a largo plazo. Específicamente, la ATQ se usa como acelerador para la separación de lignina y celulosa en la preparación de fibras de celulosa. La ATQ es un potente repelente de aves, por lo que es utilizada en la formulación de plaguicidas, insecticidas y fungicidas. Sin embargo, en la Unión Europea no está permitido su uso ni como plaguicida, ni en materiales de contacto con alimentos (UE, 2009).

### 6.1.1 Toxicocinética

Las posibles vías de exposición a la ATQ son oral, dérmica y por inhalación. En experimentos de administración oral con  $^{14}\text{C}$ -ATQ en ratas, la ATQ en la forma aglicona se absorbe rápida y eficazmente (>99,8 %), siendo distribuida a todos los órganos y tejidos del organismo, aunque puede concentrarse parcialmente en el tejido adiposo (NTP, 2005). No se han descrito procesos de bioacumulación en ningún tejido en particular. Pasadas 96 horas tras la ingesta, el 95 % de la ATQ es metabolizada y eliminada a través de la bilis en las heces y en la orina. La vida media de ATQ en plasma es de 10-12 horas. Recientemente se ha evidenciado la posibilidad de transformación de los derivados hidroxilados de las antraquinonas entre sí, por ejemplo, entre la aloe-emodina y la reina (Wang et al., 2021). Las principales vías metabólicas de las antraquinonas son la hidrólisis, glucuronidación, y la sulfatación, y secundariamente la metilación y desmetilación, hidroxilación y deshidroxilación, oxidación/reducción (hidrogenación), acetilación y esterificación por la microbiota intestinal y las enzimas metabólicas hepáticas. En el hígado, la ATQ sufre hidroxilación en su anillo aromático por acción de las enzimas citocromo P450 (CYP1A2 y CYP2B1) y, posteriormente, tiene lugar la conjugación con el ácido glucurónico y el sulfato para ser excretada (Doi et al., 2005). Los metabolitos de la

ATQ son, principalmente, la 2-hidroxi-antraquinona (CAS 605-32-3) y secundariamente 1-hidroxi-antraquinona, junto con otros conjugados minoritarios (IARC, 2018). La 2-hidroxi-antraquinona también es un metabolito natural que se encuentra en determinadas plantas como la *Rubia tinctorum*, *Primula hedyotidea* y *Galium odoratum*.

### 6.1.2 Mecanismo de acción

Aunque los efectos carcinogénicos de la ATQ aún no han sido totalmente elucidados, se considera que la toxicidad sería equivalente al compuesto del cual deriva, el antraceno (Shukla et al., 2017). La toxicidad se evaluó en ratas F344 hembra en condiciones de exposición dietética subcrónica (Dodd et al., 2013). Se observaron alteraciones microscópicas en el hígado (hipertrofia centrolobulillar leve), bazo (proliferación y pigmentación de células hematopoyéticas leves) y riñones (gotas hialinas mínimas). Se estableció un NOAEL de 31,3 mg antraquinona/kg p.c./día en base a la ausencia de histopatología hepática. La exposición oral crónica en ratones B6C3F constató el incremento de la incidencia de adenoma y carcinoma hepático (individuales o combinados), independientemente del sexo, en los grupos de exposición entre 265-235 mg antraquinona/kg p.c./día (NTP, 2005).

En 2013, la IARC clasificó la ATQ como posible carcinógeno (Grupo 2B) en humanos, siendo el hígado y los riñones los principales órganos diana (IARC, 2013). La IARC indicó que los resultados toxicológicos sobre la mutagénesis y genotoxicidad bacteriana recogidos en la literatura científica y disponibles hasta esa fecha eran contradictorios. El principal inconveniente encontrado en la evaluación del riesgo fue que algunos de los estudios no declaraban la pureza del compuesto de partida, donde el 9-nitroantraceno podía aparecer como excipiente en niveles del 0,09 %. Sin embargo, la 2-hidroxi-antraquinona ha mostrado una actividad mutagénica y genotóxica bacteriana relevante. En base a ello, IARC indica que hay suficiente evidencia experimental en animales para establecer la probable carcinogenicidad de la ATQ en humanos. Las evidencias directas sobre la carcinogenicidad en humanos son aun incompletas, y se limitan a trabajadores expuestos durante la fabricación de ATQ como colorante que también están expuestos simultáneamente a otros químicos.

### 6.1.3 Niveles máximos legislados

De acuerdo con la Decisión de la Comisión 2007/565/CE, el uso de la ATQ como biocida está prohibido en la Unión Europea desde el 22 de agosto de 2008 (UE, 2007). El Reglamento (UE) N° 1146/2014 de la Comisión relativo a los Límites Máximos de Residuos (LMR) establece el valor por defecto de 0,01 mg/kg para cítricos, frutas con pepitas, frutas con hueso y otras frutas, hortalizas frescas y congeladas, plantas aromáticas, leguminosas frescas, setas y cereales, y de 0,02 mg/kg para frutos con cáscara, semillas y frutos oleaginosos, té e infusiones (UE, 2014). En 2012, la EFSA indica que la información toxicológica es insuficiente para establecer un límite máximo que pueda proveer de una protección suficiente al consumidor, por lo que recomienda mantener el valor establecido de 0,01 mg/kg. El Reglamento (UE) N° 1146/2014 considera que determinados alimentos de cultivo orgánico, podrían presentar niveles superiores a 0,01 mg/kg de ATQ (EFSA, 2012, 2019) (UE, 2014). Posteriormente, este Reglamento confirmó el LMR para la ATQ en el límite de detección de 0,01 mg/kg, aunque para determinados grupos de productos alimenticios (especias, hojas de té e infusiones herbales) el LMR se permite ampliarlo a 0,02 mg/kg por limitaciones analíticas (UE, 2014).

Se han descrito diferentes métodos cuantitativos para la determinación de ATQ en alimentos que están basados principalmente en cromatografía de líquidos con detección por espectrometría de masas (HPLC-MS/MS), fluorescencia o diodos, mediante cromatografía de gases-masas, y electroforesis capilar y cromatografía en fluidos supercríticos (Schneiderman et al., 1987) (De Santis y Moresi, 2007) (Shi et al., 2007) (Dongxiu et al., 2009) (Malik et al., 2010) (Stodlková et al., 2010) (Supe, 2011) (Shi et al., 2014) (Aichner y Ganzera, 2015) (Duval et al., 2016) (Feng et al., 2017) (Kitano et al., 2018) (Huang et al., 2019). Se ha constatado la posible interferencia de la cafeína y la teobromina en la determinación de la ATQ en café y té (Díaz-Galiano et al., 2021).

## 6.2 Evaluación de la exposición y riesgo

La presencia de ATQ en los alimentos ha sido principalmente asociada a la contaminación ambiental, pero también se plantea que puede ser generada durante el procesado, aunque se desconocen los detalles del mecanismo y las variables que inciden sobre su presencia en los alimentos (DG-SANTE, 2017). En las posibles vías de contaminación ambiental, además del procedente de los gases de combustión, también hay que considerar la contaminación externa durante el cultivo y el procesado de los vegetales (por ejemplo, tés, hierbas, especias) por acción de bacterias o insectos que pueden biosintetizarla, el agua de riego, así como el uso de fertilizantes formulados con ATQ. Por otra parte, se conoce que diferentes familias de plantas, como las *Polygonaceae*, *Rhamnaceae*, *Rubiaceae*, *Fabaceae*, *Liliaceae*, *Anthorrhoeaceae* y *Leguminosae*, pueden producir ATQ de manera natural como un metabolito secundario (Shukla et al., 2017). Aun así, la evaluación del riesgo de la presencia de ATQ en alimentos ha sido tratada mayoritariamente como un contaminante ambiental. En este caso, la contaminación externa puede darse de manera no intencionada como:

- Contaminante ambiental derivado de la degradación térmica oxidativa de contaminantes orgánicos persistentes procedentes de la maquinaria agrícola.
- Residuo en alimentos provenientes de países extracomunitarios por el uso de repelentes de aves, plaguicidas y biocidas no permitidos en la Unión Europea.
- Migración al alimento desde el material de embalaje al ser un residuo en la producción de papel y cartón. Se han determinado niveles de 196,1 ng en la corteza de la pizza indicando una migración del 3,96 % de ATQ desde el envase de cartón (Louch, 2008). El BfR (2013) estimó que la migración desde un embalaje de cartón de pizza sería de 0,04 mg antraquinona/kg pizza, excediendo el límite máximo permitido.
- Como potenciador del color en tés (De Liberto y Werner, 2016) (IARC, 2018) (Wang et al., 2018).

En 2012 se detectó por primera vez la presencia de ATQ en un nivel superior al límite legal en alimentos (tés e infusiones herbales) provenientes de terceros países (no pertenecientes a la Unión Europea). El informe de la EFSA sobre residuos de plaguicidas en la Unión Europea indica que la ATQ fue detectada en 6 de 124 alimentos procedentes de la Unión Europea, y en 14 de 102 alimentos no procedentes de la Unión Europea (EFSA, 2019). Por otra parte, en el periodo desde marzo de 2018 a marzo de 2022 (5 años), se han notificado 20 alertas en el RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*) en varios países de la Unión Europea (España, Alemania, Finlandia, Polonia, Países Bajos y

Bélgica) relativas a la presencia de ATQ en alimentos, siendo 3 en 2020, 10 en 2021 y 7 en 2022 las que han motivado la retención del producto en frontera. Los alimentos implicados son, mayoritariamente, yerba mate procedente de Argentina y téis procedentes de China, y en menor medida especias (cardamomo, pimentón) procedentes de la India y Vietnam, y alimentos elaborados en países de la Unión Europea como té de mate de Países Bajos. La concentración de ATQ en estas notificaciones osciló entre 15 y 360  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (RASFF, 2022).

La formación de ATQ durante el procesado de diferentes alimentos ha sido objeto de estudio desde que fue detectada por primera vez en té negro. Angraini et al. (2020) evaluaron la presencia de ATQ en cada etapa del proceso de fabricación de té verde y negro. Para el té verde, la ATQ estuvo presente en la hoja sin tratar y aumentó la concentración hasta el inicio de la etapa de secado. En el caso del té negro, el contenido en ATQ aumentó significativamente en la primera etapa de secado, mientras que la concentración disminuyó en la etapa final. Los investigadores sugieren que la presencia de ATQ es debida principalmente al humo emitido por el fuego de leña utilizado para impulsar la maquinaria de procesado, y en menor medida por la formación endógena como consecuencia de la temperatura aplicada durante el secado. Resultados similares fueron encontrados por Wang et al. (2018) donde los niveles iniciales de ATQ disminuyeron entre un 63,0 y 82,9 % durante el procesado del té negro. Los autores sugieren que la presencia de ATQ en las hojas de té proviene mayoritariamente de la deposición externa por la contaminación ambiental. La presencia de ATQ en la bebida de té está relacionada con los niveles en la hoja y presenta una baja solubilidad (1,35 mg/l a 25 °C), donde solo entre el 1,6-13,7 % de la ATQ pasaría a la infusión de té.

Zastrow et al. (2019) estudiaron el contenido de ATQ junto con el de varios HAPs (antraceno y la suma del contenido de cuatro HAPs) en salchichas estilo Frankfurt ahumadas. El contenido más bajo de ATQ (<LOQ, *Limit Of Quantification*; LOQ= 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) se obtuvo cuando se utilizó humo generado por fricción, y el nivel más alto (3,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) en condiciones de alta densidad de humo y en tiempo de ahumado prolongado. Sin embargo, no se pudo establecer una correlación directa entre el contenido de ATQ y de HAPs en el alimento. Los investigadores resaltan la mayor volatilidad de la ATQ y el antraceno con respecto al resto de HAPs que les hacen más sensibles a variaciones en la temperatura y la ventilación empleados el ahumado.

Liang et al. (2021) investigaron los mecanismos moleculares involucrados en la acumulación de ingredientes medicinalmente activos, como las antraquinonas, durante el procesamiento postcosecha del ruibarbo. Los niveles de antraquinonas en el ruibarbo están relacionados a la respuesta a episodios de estrés en la planta, y evidenciaron que un proceso fisiológico similar ocurría durante el secado que explicaría los mayores niveles de antraquinonas en el ruibarbo ahumado frente al secado a la sombra. El secado con humo generó un ambiente de fuerte estrés abiótico (alta temperatura y alta concentración de  $\text{CO}_2$ ) que fue más propicio para la acumulación de ATQ a través de la activación de las rutas metabólicas de biosíntesis.

Un estudio pionero aborda la ruta química de formación de la ATQ en alimentos como consecuencia del procesado (Zamora e Hidalgo, 2021). La ATQ puede generarse a partir de reacciones de cicloadición entre la hidroquinona y 2-alquenal. En el caso concreto del té, la presencia de

ATQ en valores superiores al límite máximo se justificaría por la reacción entre la hidroquinona y el aldehído insaturado crotonaldehído ( $C_4H_6O$ ) durante el proceso de secado de hojas de té (60 °C/72 horas). Esta investigación concluye que la presencia de ATQ en alimentos debe considerarse también como un contaminante de proceso al generarse de manera natural durante el tratamiento térmico, además de ser un residuo de la contaminación ambiental.

### 6.3 Recomendaciones

La ATQ puede estar presente en los alimentos tanto por contaminación ambiental, al generarse o incorporarse durante el procesado, o por migración desde el envase (por ejemplo papel y cartón). Aunque los efectos carcinogénicos de la ATQ en humanos aún no están completamente elucidados, se considera que la toxicidad sería equivalente al antraceno. Los efectos adversos se refuerzan debido a que el principal metabolito, la 2-hidroxiantraquinona, es un carcinógeno. La IARC indica que hay suficiente evidencia experimental en animales para establecer la probable carcinogenicidad de la ATQ en humanos (Grupo 2B). Si bien no es esperable la presencia de ATQ como plaguicida, en los últimos años se han identificado otras vías posibles de contaminación que pueden incrementar el riesgo para el consumidor.

Se recomienda incorporar el análisis de ATQ en los estudios colaborativos de agentes químicos sobre alimentos desecados y/o ahumados en general, y particularmente en aquellos que provienen de extractos de plantas (por ejemplo, té, extractos herbales para infusión). La determinación de ATQ podría ser extendida a otras formas oxidadas de HAPs ya que la evaluación de la presencia de ATQ no debe considerarse de manera aislada. En línea con lo expresado por la DG-SANTE, la presencia de ATQ debe evaluarse conjuntamente con la presencia de los residuos de HAPs más frecuentes (DG-SANTE, 2017). De esta manera, el análisis simultáneo de ATQ con los HAPs ayudará a discernir si el origen de la presencia de ATQ está relacionado con un uso ilegal como plaguicida.

## 7. Aflatoxinas en avellanas

### 7.1 Identificación y caracterización del peligro

En 2020 se publicó un nuevo informe de la EFSA sobre "*Risk assessment of aflatoxins in food*". La información relativa a la identificación y caracterización del peligro se revisa ampliamente en dicho informe (EFSA, 2020b).

Brevemente, las aflatoxinas B1, B2, G1 y G2 (AFB1, AFB2, AFG1 y AFG2) son micotoxinas producidas principalmente por cepas toxigénicas de los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. La aflatoxina que se encuentra con mayor frecuencia en muestras de alimentos contaminados es la AFB1 y las otras tres generalmente no se encuentran en ausencia de AFB1.

En estudios a corto plazo (7 a 90 días), la AFB1 muestra múltiples efectos negativos en roedores, incluida la inhibición del crecimiento normal, daño hepático y renal, así como alteraciones sostenidas en la microbiota intestinal. La AFB1 es una sustancia genotóxica y cancerígena. Hay evidencia de efectos genotóxicos en ratones gestantes, fetos y animales jóvenes. A diferencia de la AFB1, hay menos estudios disponibles sobre la genotoxicidad de las otras aflatoxinas. Los estudios epidemiológicos informados desde 2006 refuerzan la evidencia de que la exposición a las aflatoxinas

está asociada con un riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, con un mayor riesgo para las personas infectadas con los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC).

El Panel CONTAM (*Contaminants in the Food Chain*) de la EFSA consideró que la carcinogenicidad hepática de las aflatoxinas sigue siendo el efecto fundamental para la evaluación del riesgo. En vista de las propiedades genotóxicas, el Panel CONTAM consideró que no era adecuado establecer una IDT, y en su lugar seleccionó un BMDL10 de 0,4 µg/kg p.c./día para la incidencia de carcinoma hepatocelular en ratas macho después de la exposición a AFB1 para ser usado en un enfoque de margen de exposición (MOE).

## 7.2 Evaluación de la exposición y riesgo

En 2007, la EFSA emitió un informe en el que se evaluaba el riesgo en que se incurría aplicando un incremento del límite máximo de aflatoxinas vigente en aquel momento (2 µg aflatoxina B1/kg y 4 µg aflatoxinas totales/kg). Se partió de datos de contaminación aportados por los estados miembros que mostraron para la AFB1 una mediana, media, percentil 95 y máximo de 0-0,16, 0,85-0,95, 3,00 y 200 µg/kg, respectivamente, y, para las aflatoxinas totales, de 0-0,30, 1,50-1,70, 6,20 y 200 µg/kg, respectivamente. El porcentaje de muestras por debajo del límite de detección (*Limit of Detection*, LOD) fue del 70,3 %, el de muestras por encima de 8 µg/kg de AFB1 del 1,7 % y las muestras por encima de 10 µg/kg de aflatoxinas totales, del 2,9 %, lo cual demostraba el amplio rango de variabilidad (EFSA, 2007).

Para el caso específico de España se determinó teóricamente (basándose en los nuevos límites propuestos, 10 µg aflatoxinas totales/kg, en vigor a día de hoy) una exposición a aflatoxinas totales de 0,825-1,907 ng/kg p.c./día. La contribución del consumo de avellanas a dicha ingesta era <0,1 %, siendo el maíz y las semillas oleaginosas la principal vía de exposición. En dicho cálculo de la exposición se consideró que los valores de contaminación no excederían en ningún caso los límites legales. Se concluyó que la modificación del nivel máximo para aflatoxinas totales en vigor en aquel momento de 4 a 10 µg/kg permitiría incrementar en un 2,7 % los lotes conformes y resultaría en un incremento de los niveles medios de contaminación de aflatoxinas totales desde 0,31-0,53 hasta 0,57-0,78 µg/kg (EFSA, 2007).

Los MOE basados en la BMDL10 en animales indicaron una posible preocupación con respecto a la ingesta de aflatoxinas en todas las regiones de la Unión Europea. Sin embargo, los valores de BMDL10 y BMDL1 calculados en base a datos de estudios en humanos de poblaciones sensibles (solo hombres) que tienen una alta prevalencia de infección por VHB sugieren que los humanos pueden ser menos sensibles que los ratones utilizados para derivar el BMDL10 en animales (EFSA, 2007).

Sin embargo, recientemente, Ebrahimi et al. (2022) realizaron una revisión de los resultados de presencia de aflatoxinas en frutos secos publicados en los últimos años, y reportaron un nivel medio de 17,33 µg de aflatoxinas totales/kg y de 10,54 µg de aflatoxina B1/kg en avellanas. En Turquía, Keskin y Gürsoy (2019) investigaron la presencia de aflatoxinas en muestras de avellana, avellana tostada y crema de avellana, con incidencias de 30, 14 y 45 %, respectivamente, y niveles de contaminación de 2,11-10,03, 0,1-4,04 y 0,2-6,02 µg/kg, respectivamente. Además, Demirhan y Demirham (2022) encontraron el 50 % de muestras positivas, con medias entre 0,21 y 1,03 µg/kg en crema de avellana. Gallo et al. (2021) analizaron los resultados obtenidos en el periodo 2017-2020 por un la-

boratorio de control oficial situado en el sur de Italia, concluyendo que el 4,5 % de las muestras de lotes importados de países no pertenecientes a la Unión Europea sobrepasaban el límite máximo, de las cuales el 13,3 % correspondían a avellanas, siendo únicamente sobrepasadas por los pistachos (52 %). El 5,6 % de las muestras de avellana analizadas eran no conformes.

En los últimos años, la avellana y sus derivados han sido el cuarto producto que ha motivado mayor número de notificaciones en el RASFF relacionadas con aflatoxinas, tras cacahuetes, pistachos e higos secos. En general, el número de notificaciones anuales se sitúa entre 30 y 50. Desde 2016, año en que la mayoría de notificaciones se debían a avellanas importadas de Turquía, el porcentaje ha ido bajando habiendo únicamente 4 en 2021. En su lugar, se ha dado un aumento de las notificaciones debidas a nuevos países de origen, mayormente Azerbaiyán (a partir de 2017) y Georgia (a partir de 2019) (RASFF, 2022).

### 7.3 Estrategias de gestión de riesgos

Las estrategias convencionales para la prevención de la producción/contaminación de micotoxinas requieren enfoques previos y posteriores a la cosecha. En precosecha se ocupan del control de la contaminación fúngica en el campo, mientras que en poscosecha se enfocan al procesado y almacenamiento. Sin embargo, las estrategias tradicionales no parecen ser suficientes, la presencia de aflatoxinas es inevitable en determinadas condiciones ambientales y requiere un procesado adicional para la descontaminación.

Aparte de los sistemas de prevención basados en muestreo, análisis y discriminación de lotes contaminados, en los últimos años se ha asistido a una investigación intensa y se han patentado tecnologías de descontaminación física basadas en selección por color de alta velocidad, por técnicas espectroscópicas, y por métodos de análisis de imágenes hiperespectrales para eliminar las avellanas contaminadas de cada lote (Kalkan et al., 2011) (Wu et al., 2018).

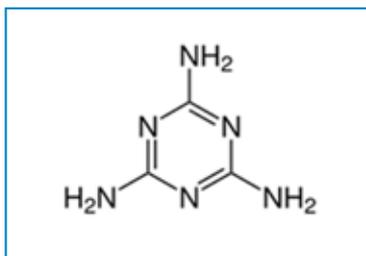
En conclusión, la realidad actual parece demostrar la presencia de aflatoxinas de forma frecuente tanto en avellanas, como en pistachos y cacahuetes. La gestión de este riesgo recae en la actualidad en el muestreo y análisis de los lotes que entran en la Unión Europea, bien por la autoridad competente, bien por los comercializadores de materias primas, o bien por cada industria procesadora en particular. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto las limitaciones de cualquier método de muestreo aplicado sobre grandes lotes, dada la heterogénea distribución de las aflatoxinas en los diferentes frutos que los componen. Así pues, se hace necesario el estudio prospectivo a nivel de alimentos a disposición del consumidor para evaluar el riesgo.

## 8. Melamina

### 8.1 Identificación y caracterización del peligro

La melamina (2,4,6-triamino-1,3,5-triazina, CAS 108-78-1,  $C_3H_6N_6$ ) es un compuesto orgánico nitrogenado que se utiliza como aditivo en la síntesis de polímeros de melamina-formaldehído empleados para la fabricación de laminados, revestimientos, y polímeros moldeados como vajillas y utensilios de cocina (Figura 2). Además, la melamina se utiliza en la fabricación de materiales ignífugos, adhesivos, pinturas y fertilizantes. La melamina y sus derivados metilados se emplean en los recubrimientos de

latas de comida y envases por lo que la posible migración residual del monómero al alimento debe ser controlado. La melamina se utiliza en la elaboración de los adhesivos, el papel y el cartón resistente a la humedad. La migración inicial de melamina puede deberse al monómero residual en el polímero, mientras que la migración posterior puede resultar de la descomposición del polímero (Li et al., 2019). La melamina se produce a partir de la urea, el ácido cianúrico y el amoníaco, generándose como productos intermedios el ácido cianúrico, amelida y amelina. La melamina también es un producto de la degradación de la ciromazina que se usa como plaguicida (acaricida e insecticida) y antiparasitario (ectoparasicida), y tiene establecidos límites máximos en el Reglamento (UE) N° 37/2010 (UE, 2010b).



**Figura 2.** Estructura química de la melamina (CAS 108-78-1). **Fuente:** (ECHA, 2022b).

Debido a su alto contenido en nitrógeno, la melamina se usó fraudulentamente entre los años 50 y 60 como fuente de nitrógeno no proteico en la alimentación de rumiantes, pero las evidencias de insuficiencia renal severa limitaron su uso. En 2004, se detectaron en países del sur asiático problemas de daño renal en perros causados por la presencia de melamina en piensos para animales. En 2008, tuvo lugar la denominada crisis de la leche en polvo procedente de China contaminada con melamina. Este fraude alimentario causó cálculos renales y daño agudo en los riñones de lactantes y niños de corta edad. Los análisis de los cálculos renales indicaron que la mayoría de estos urolitos estaban compuestos de cianurato de melamina (MCA) que es el complejo entre la melamina y el ácido cianúrico (Weng et al., 2016). Dependiendo del proceso de purificación, la melamina puede contener subproductos de estructura relacionada, particularmente ácido cianúrico, amelida y amelina. Hay evidencias suficientes para constatar que la combinación de melamina y ácido cianúrico aumenta la nefrotoxicidad de ambos compuestos por separado (Li y Chow, 2017). La Comisión Europea estableció en la Decisión 2008/798/CE (UE, 2008) un límite máximo de 2,5 mg melamina/kg de alimento y se prohibieron los productos importados desde China que contuviesen leche o derivados lácteos.

La melamina presenta una alta tasa de absorción (>90 %) en el tracto gastrointestinal. La vida media del compuesto varía de 2,7 a 4,9 horas en ratas y de aproximadamente 4 horas en cerdos. El metabolismo de la melamina en ratas es muy limitado y se elimina mayoritariamente a través de la orina en su forma original. La toxicidad inherente de la molécula de melamina se considera muy baja y las principales consecuencias adversas para la salud se debe a su capacidad de formar cristales que son la principal causa de los daños renales. Los riñones son el principal órgano diana del daño a la exposición a melamina. La evaluación histológica de los riñones de perros que han

ingerido alimentos contaminados con melamina revela la presencia de urolitos y nefritis intersticial linfoblástica. En ratas, la melamina y el ácido cianúrico causan la degeneración del túbulo proximal y su necrosis, así como picnosis nuclear, vesículas mitocondriales e inflamación celular. Además del daño a las células del tubo proximal, se observó el bloqueo de los túbulos distales y presencia de cristales en la vejiga (Melnick et al., 1984) (Baynes et al., 2008) (Zhu et al., 2009) (Xie et al., 2010) (Chen et al., 2014) (Guan y Deng, 2016) (Li y Chow, 2017). Aunque los estudios toxicocinéticos en animales muestran que la mayoría de la melamina ingerida es excretada, se han detectado bajas concentraciones de melamina en los tejidos comestibles de animales, en la leche y en los huevos de animales de granja (Sun et al., 2011) (Yang et al., 2011) (Tkachenko et al., 2015). La tasa de transferencia en cualquiera de los casos anteriores es inferior al 3,2 % de la melamina ingerida. La melamina también puede afectar a otros órganos además del riñón, ya que se han descrito anomalías en la funcionalidad de los espermatozoides y efectos sobre la plasticidad sináptica del hipocampo y del comportamiento en ratas (Zhang et al., 2011) (Yan et al., 2012). Estudios farmacocinéticos en modelos animales establecieron una Dosis Letal ( $DL_{50}$ ) de 3161 mg melamina/kg p.c. Se ha establecido un NOAEL de 63 mg melamina/kg p.c./día para la formación de cálculos urinarios basado en los ensayos en ratas y aplicando un factor 100 de incertidumbre (OMS, 2008).

En 2008, la nefrotoxicidad asociada a la melamina fue también descrita en niños de corta edad (6-18 meses) que consumieron leche infantil adulterada con melamina. La principal manifestación clínica fue la formación de urolitos, un incremento de la proteinuria, y nefritis crónica que conducen a un daño renal severo (Wen et al., 2010, 2016). Otras evidencias sugieren que más allá de sus efectos renales, la melamina puede también actuar como disruptor endocrino y neurotoxina (Tian et al., 2016) (Bolden et al., 2017).

En 2010, la EFSA aprobó un dictamen científico relacionado con la presencia de melamina en la alimentación humana y animal donde el principal riesgo a la exposición dietética a la melamina es la formación de cristales en las vías urinarias y daño renal. La melamina no está considerada como una sustancia mutagénica para los humanos, pero sí como posible carcinogénica (Grupo 2B) debido a suficientes evidencias en animales de experimentación, ya que el aumento de los cálculos se asoció también con una mayor incidencia de carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria (IARC, 2019). Se estableció una Ingesta Diaria Tolerable (IDT) de 0,2 mg melamina/kg p.c./día, a partir de un BMDL10 de 0,74 mg melamina/kg p.c./día para un incremento en un 10 % de la incidencia de nefrolitiasis. Es muy importante resaltar que la co-exposición a la melamina y al ácido cianúrico en los todos los ensayos en animales de laboratorio mostró una mayor nefrotoxicidad, concretamente nefrolitiasis, en comparación con la melamina o el ácido cianúrico aisladamente. En base a esta evidencia, la EFSA recomienda la determinación simultánea de la presencia de melamina y sus análogos estructurales en alimentos y piensos. Sin embargo, no hay suficientes evidencias si la amelida y amelina pueden formar cristales con la melamina (EFSA, 2010).

La Comisión Europea estableció un Límite de Migración Específica (*Specific Migration Limit*, SML) de 0,5 mg/kg, asumiendo un consumo máximo de 1 kg de comida expuesta. Este SML sirvió como criterio para evaluar la idoneidad de las sustancias como material en contacto con alimentos. El Reglamento (UE) N° 594/2012 por el que se modifica el Reglamento (CE) N° 1881/2006, introduce

una nueva sección 7 en la que se fija el contenido máximo de melamina en los productos alimenticios (UE, 2012b). Los niveles máximos son de 1,0 mg/kg en preparados en polvo para lactantes y preparados de continuación en polvo, y de 2,5 mg/kg en cualquier otro producto alimenticio. En 2013, el Reglamento (UE) N° 107/2013, modificaba el anexo I de la Directiva 2002/32/CE en lo relativo a los niveles máximos de melamina en los alimentos enlatados para animales de compañía ya que la migración en alimentos con alto contenido en humedad era mayor a la de los alimentos secos, fijándolo en 2,5 mg/kg en piensos sobre un contenido en humedad del 12 % (UE, 2013).

La melamina se determina mediante HPLC-MS/MS con un LOD de 0,09 ng/ml, siendo el método de referencia (EFSA, 2010). Entre las técnicas de cribado más eficientes en cuanto a niveles de sensibilidad se puede destacar la espectroscopía de fluorescencia, la espectroscopía de infrarrojo y técnicas ELISA, ya que no requiere pretratamiento de la muestra y el tiempo del análisis se encuentra entre 1 y 5 minutos (Rovina y Siddiquee, 2015).

## 8.2 Evaluación de la exposición y riesgo

Más allá de la exposición intencionada debida al fraude por adulteración, también puede ocurrir la exposición no intencionada debido a la migración de la melamina desde materiales en contacto con los alimentos que contienen plásticos de melamina-formaldehído, revestimientos de envases, papel, cartón y material adhesivo. La tasa de migración de melamina depende de la temperatura, acidez, tiempo de contacto y del tipo de simulante utilizado, así como como la calidad del producto. El riesgo se incrementa cuando el alimento tiene un pH ácido y cuando se calienta al microondas (EFSA, 2010).

La melamina es una sustancia autorizada en la fabricación de materiales plásticos termoestables en contacto con alimentos. El Reglamento (UE) N° 284/2011 modifica los SML de melamina y formaldehído en los materiales plásticos en contacto con alimentos de origen chino, limitándolos de los 30 mg/kg anteriores a 15 mg/kg. El Reglamento establece condiciones específicas y procedimientos detallados para la importación de artículos plásticos de poliamida y melamina para la cocina originarios o procedentes de la República Popular China y de la Región Administrativa Especial de Hong-Kong (UE, 2011b, 2015).

En este contexto, las fuentes posibles de exposición a melamina son a través de: (i) vajilla elaborada con derivados de melamina, (ii) comida enlatada con recubrimiento interior del envase conteniendo melamina, (iii) adhesivos y otros embalajes de alimentos, y (iv) agua procedente de la fabricación industrial de estos productos químicos.

Un estudio reciente ha evaluado las vías de exposición dietética de melamina en la población de Estados Unidos a través de la asociación entre el consumo de alimentos según los hábitos dietéticos y la concentración de melamina en la orina de los sujetos (Melough et al., 2020). La investigación concluye que los hábitos dietéticos que incluyen el consumo de carnes procesadas, cereales integrales y posiblemente otros alimentos de origen vegetal pueden ser fuentes importantes de exposición a melamina en la población americana. Los investigadores plantean que el uso del plaguicida ciromazina puede provocar la contaminación con melamina de alimentos de origen vegetal, ya que este plaguicida se metaboliza en melamina a través de una reacción de desalquilación en plantas y animales. Sin embargo, una limitación importante de esta investigación es que no se con-

sideró la exposición derivada de la migración de materiales en contacto con los alimentos como son los envases y los utensilios de cocina.

La melamina también es un contaminante ambiental al estar presente en el aire, el polvo, el suelo, los lodos de aguas residuales y sedimentos. Dado que la melamina es estable a la degradación, no es metabolizada por los animales y es rápidamente excretada, es probable su presencia en alimentos de origen vegetal. Este hecho puede explicar por qué el consumo de arroz se asoció con la presencia de melamina en la orina de ciudadanos en diferentes regiones de China. La melamina se detectó en más del 85 % de las muestras de orina con una concentración media de 2,524 µg/g (Shi et al., 2020).

Se ha estimado una IDT de 8100 ng de melamina/kg p.c./día basada en formación de cálculos en la vejiga de roedores (Wu y Zhang, 2013), y de 3150 ng de melamina/kg p.c./día basada en lesiones renales derivada de una alimentación combinada de melamina: ácido cianúrico (63:50) en ratas (Choi et al., 2010). Dado que se ha demostrado que la melamina y el ácido cianúrico tienen un fuerte efecto sinérgico sobre la urolitiasis (Jacob et al., 2011), la IDT de 3150 ng melamina/kg p.c./día parece la mejor opción para limitar el riesgo asociado de exposición a la melamina. La EFSA estimó la exposición a melamina en la población adulta de media 7,97 µg melamina/kg p.c./día. En el peor escenario (>P95), la exposición no supera los 11 µg melamina/kg p.c./día, siendo muy inferior a la IDT de 0,2 mg melamina/kg p.c./día (EFSA, 2010). Las principales contribuyentes a la exposición son la leche, el agua, hortalizas y cereales, pero es debido al mayor consumo de estas categorías de alimentos que por la alta presencia de melamina en los mismos. Otros estudios han calculado la Ingesta Diaria Estimada (IDE) en función de la concentración de melamina en los alimentos, mientras que la información disponible sobre la exposición interna humana es muy limitada. Las IDE de melamina para lactantes estaban entre 1 y 2 órdenes de magnitud por debajo de la IDT (Zhu y Kannan, 2019). Sin embargo, la EFSA concluyó que la exposición teórica acumulada debido al uso de vajilla de plástico de melamina-formaldehído es más de 7 veces superior a la IDT en los 3 grupos de edad estudiados (lactantes, niños pequeños y adultos), aunque es aproximadamente 3 veces mayor en un niño de 1,5 años en comparación con la de un lactante de 6 meses y la de un adulto, que son similares (EFSA, 2010).

La Recomendación (UE) 2019/794 de la Comisión relativa a un plan coordinado de control para establecer la presencia de determinadas sustancias que migran desde los materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos indica que las vajillas y utensilios de cocina de plástico, incluidos utensilios de cocina de plástico no convencionales y vajilla, como tazas de café reutilizables que usan aditivos en el plástico derivados de fuentes naturales como el bambú deben ser muestreados en relación a la presencia de melamina y formaldehído (UE, 2019).

Sin embargo, en los últimos años los estados miembros de la Unión Europea han constatado que cada vez se comercializa un número mayor de materiales y objetos en contacto con alimentos fabricados a partir de plástico y al que se le añade bambú u otras sustancias "naturales". Un ejemplo son los utensilios de cocina o de mesa, como platos, tazones y vasos de café reutilizables. En paralelo, el sistema RASFF ha notificado 141 alertas desde 2021 de presencia de melamina en materiales en contacto elaborados con fibras de bambú. Se ha encontrado que en determinados casos los niveles de migración de melamina y formaldehído superan los SML de 2,5 y 15 mg/kg respectivamente, establecidos en el

Reglamento (UE) N° 10/2011 de la Comisión, llevando a la retirada del producto del mercado. La AESAN evaluó la presencia de melamina en bebidas envasadas donde los niveles fueron todos inferiores al LOQ (0,5 mg/kg), y por lo tanto inferiores al límite establecido en 2,5 mg/kg (Bustos et al., 2015).

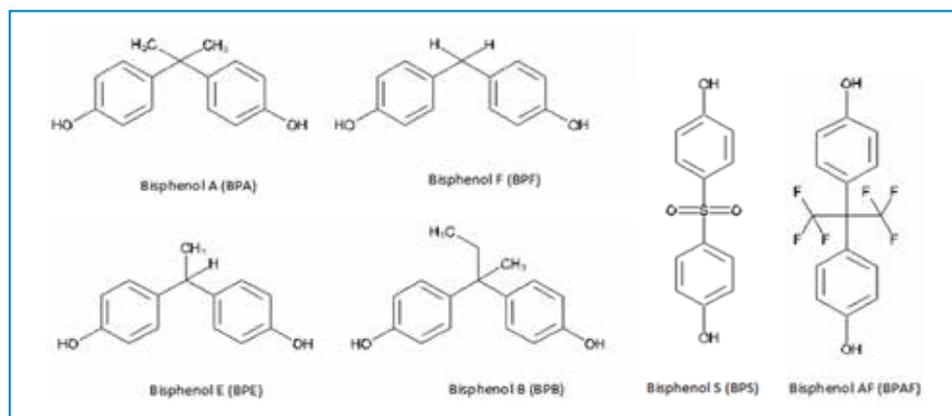
### 8.3 Recomendaciones

El aumento del uso de plásticos termoestables elaborados parcialmente con polímeros de melamina-formaldehído de uso en vajillas, envases y utensilios puede incrementar el riesgo asociado a la presencia de melamina y de sus análogos estructurales. Ya que la coexposición a la melamina y al ácido cianúrico ha demostrado un mayor efecto nefrotóxico en comparación con la melamina aisladamente, se recomienda la evaluación conjunta de la melamina y sus análogos estructurales, principalmente el ácido cianúrico. La población infantil puede ser el grupo poblacional más vulnerable al presentar mayores tasas de exposición que la población adulta.

## 9. Análogos del bisfenol A (BPA)

### 9.1 Identificación y caracterización del peligro

Durante los últimos años, se ha regulado el uso de bisfenol A (BPA) en diferentes países dado su conocido efecto como disruptor endocrino. La Ley 7/2022 de residuos y suelos contaminados para una economía circular prohíbe la utilización de BPA en envases (BOE, 2022). Por lo tanto, este compuesto se está reemplazando gradualmente por otros compuestos bisfenólicos en aplicaciones industriales. Análogos estructurales del BPA como el bisfenol S (BPS), bisfenol P (BPP), bisfenol F (BPF), bisfenol B (BPB), bisfenol E (BPE) y bisfenol AF (BPAF) (Figura 3) están siendo usados como alternativas al BPA en la producción de las resinas que se utilizan en materiales en contacto con los alimentos. Sin embargo, estos compuestos presentan una actividad disruptora endocrina similar o incluso superior al BPA, demostrada en numerosos trabajos experimentales (Andújar et al., 2019). Asimismo, se ha demostrado que los análogos del BPA presentan citotoxicidad, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y neurotoxicidad en estudios de laboratorio (Chen et al., 2016).



**Figura 3.** Estructura química de los análogos del bisfenol A. **Fuente:** (Andújar et al., 2019).

En general, los estudios sobre la aparición de análogos de bisfenol en compartimentos ambientales, productos de consumo y productos alimenticios demuestran claramente que los análogos distintos del BPA están presentes en el medio ambiente y que los humanos están expuestos a través de múltiples rutas, siendo la alimentaria la más importante. Aunque el BPA es generalmente el bisfenol más dominante en diferentes matrices, algunos análogos se aproximan o superan al BPA en concentraciones en algunas muestras de alimentos, probablemente reflejando un cambio de BPA a otros sustitutos en materiales en contacto con los alimentos. Aunque el número de estudios está aumentando los conocimientos científicos actuales, son aparentemente insuficientes.

A nivel mundial se ha reforzado la regulación del BPA, mientras que la regulación de análogos ampliamente utilizados como el BPS y el BPF es insuficiente. El incremento del uso de BPS ha llamado la atención de la comunidad científica y de las agencias regulatorias como la *European Chemicals Agency* (ECHA), y ha sido incluido en la *EU's Community Rolling Action Plan* (CoRAP) desde 2014 como sustancia sospechosa de tener actividad disruptora endocrina. El BPS está actualmente autorizado en virtud del Reglamento (UE) N° 10/2011 para su uso como monómero en materiales plásticos en contacto con alimentos con un SML de 0,05 mg/kg de alimento (UE, 2011a). La Comisión Europea solicitó a la EFSA que evaluara el impacto en la autorización actual de BPS en materiales en contacto con los alimentos de plástico de los estudios recientes presentados por los solicitantes de registro de BPS en respuesta a la Decisión de la ECHA sobre la evaluación de sustancias bajo el Reglamento (CE) N° 1907/2006 (UE, 2006). Estos estudios incluyeron un estudio ampliado de toxicidad reproductiva de una generación (*Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study*, EOGRTS), con cohortes de neurotoxicidad del desarrollo (*Developmental Neurotoxicity study*, DNT) e inmunotoxicidad (*Developmental Immunotoxicity study*, DIT) (directrices de prueba de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, OCDE, TG 443), y un estudio toxicocinético (*Toxicokinetic study*, TK) (OCDE TG 417) en ratas. El NOAEL más bajo del EOGRTS se identificó para la neurotoxicidad del desarrollo y la inmunotoxicidad del desarrollo en la dosis más baja de BPS probada de 20 mg/kg p.c./día. La dosis media de 60 mg bisfenol S/kg p.c./día fue el NOAEL para la toxicidad sistémica general, mientras que la neurotoxicidad del desarrollo, la fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados incluso con la dosis alta probada de 180 mg bisfenol S/kg p.c./día. La EFSA recomienda la recopilación de datos sobre el uso de BPS en plástico presente en materiales en contacto con alimentos y sobre su aparición y migración a los alimentos en el contexto de su posible uso como alternativa al BPA (EFSA, 2020c).

Respecto al BPF, este se ha considerado como "sustancia que requiere regulación" por la Secretaría Internacional de Sustancias Químicas (*International Chemical Secretariat*, ChemSec). En un estudio reciente, Lee et al. (2022) realizó un estudio de toxicidad a largo plazo (prueba de toxicidad de administración repetida de 90 días), genotoxicidad y estudios farmacocinéticos sobre BPF en ratas. Los autores determinaron un NOAEL de 2 mg bisfenol F/kg p.c./día para animales macho y 5 mg bisfenol F/kg p.c./día para hembras, y un NOEL (*No Observed Effect Level*) de 2 mg bisfenol F/kg p.c./día para ratas macho y 1 mg bisfenol F/kg p.c./día para hembras, siendo el órgano diana el intestino delgado.

## 9.2 Evaluación de la exposición y riesgo

Dado que la principal vía de exposición a los bisfenoles es la alimentaria, la EFSA ha reevaluado el riesgo de la presencia de BPA en los alimentos (EFSA, 2021). En su borrador de reevaluación del BPA, el panel de expertos ha establecido una nueva IDT de 0,04 ng bisfenol A/kg p.c./día. Al comparar la nueva IDT con estimaciones de la exposición de los consumidores al BPA a través de su dieta, la EFSA concluye que aquellos con exposición media y alta al BPA en todos los grupos de edad superan la nueva IDT, lo que indica potenciales problemas de salud. Sin embargo, a pesar de su demostrada presencia en los alimentos y su uso creciente, no se ha realizado una evaluación de la exposición alimentaria a los análogos del BPA por los organismos oficiales. Existen diferentes trabajos que demuestran la presencia de estos disruptores endocrinos en alimentos de consumo frecuente en diferentes países, principalmente BPS y BPF.

En Estados Unidos se encontró que BPF era el análogo del BPA más abundante presente en varios alimentos, incluidas bebidas, lácteos, grasas y aceites, pescados y mariscos, carnes, cereales, frutas y verduras (Liao y Kannan, 2013). La media de las concentraciones de BPA y BPF en los alimentos de Estados Unidos fueron de 3 y 0,93 ng/g de peso húmedo, respectivamente. Se encontró que los alimentos enlatados contenían concentraciones más altas de bisfenoles individuales y totales que los alimentos vendidos en vidrio, papel, o recipientes de plástico.

Liao y Kannan (2014), en un estudio realizado en China, determinaron la presencia de 8 bisfenoles en 13 categorías de alimentos. Los bisfenoles encontrados con mayor frecuencia fueron BPA y BPF, que se detectaron en concentraciones de valor medio de 4,94 ng/g y 2,50 ng/g de peso fresco, respectivamente. La concentración general más alta (suma de 8 bisfenoles) se encontró en productos enlatados (27,0 ng/g), seguidos de pescados y mariscos (16,5 ng/g) y bebidas (15,6 ng/g). Por el contrario, la concentración general más baja se encontró en la leche y los productos lácteos, los aceites de cocina y los huevos (2-3 ng/g). Se detectaron niveles de concentración total más altos en alimentos enlatados (56,9 ng/g) que en alimentos en envases de vidrio (0,43 ng/g), papel (11,9 ng/g) o plástico (6,40 ng/g).

Otros estudios han mostrado la presencia de análogos de BPA en verduras, frutas y refrescos enlatados (Gallart-Ayala et al., 2011), así como en miel (Cesen et al., 2016), pescado (Sadeghi et al., 2016) y mostaza (Zoller et al., 2016). Se ha encontrado BPF en mostaza de semillas de mostaza blanca en niveles de mg/kg, siendo un producto de reacción natural que se forma durante su preparación. La mostaza es uno de los condimentos más utilizados en todo el mundo y, según algunos autores, es la principal fuente de BPF en humanos, en Europa y probablemente en todo el mundo (Zoller et al., 2016). Además, BPF y BPS se han detectado en productos lácteos, carne, vegetales y cereales (Liao y Kannan, 2013).

En estudios que analizan alimentos en diferentes países europeos, el BPA sigue siendo el bisfenol detectado con mayor frecuencia en los alimentos analizados. Otros bisfenoles detectados con frecuencia en Europa fueron BPF, BPS y BPB (Gallart-Ayala, 2011) (Cacho et al., 2012) (Grumetto et al., 2013) (Alabi et al., 2014) (Regueiro y Wenzl, 2015) (Gallo et al., 2017) (Cirillo et al., 2019) (González et al., 2020). En un estudio reciente que analiza la presencia de BPA y análogos en alimentos consumidos frecuentemente por la población infantil española (Gálvez-Ontiveros et al., 2021), un

total de 52 % de las muestras mostraron concentraciones detectables de bisfenoles. BPA fue el bisfenol detectado con mayor frecuencia en alimentos ultraprocesados (media= 43,28 ng/g). BPS fue el segundo bisfenol detectado con mayor frecuencia en las muestras de alimentos (26,5 %). Se encontró BPE en el 4,1 % de las muestras de alimentos. Sin embargo, BPF, BPAF, BPB y BPP no fueron encontrados en ninguna de las muestras analizadas. El valor más alto de bisfenol se encontró en alimentos procesados, en muestras de atún enlatado, con un valor medio de 409 ng/g de BPA y 187,8 ng/g de BPS. Una preocupación especial es que los alimentos enlatados de atún es uno de los productos pesqueros más consumidos (Russo et al., 2019). Además, la bioaccesibilidad del bisfenol es mayor en conservas de pescado y marisco que en otras matrices alimentarias con valores que oscilan entre 80 y 99 % (Cunha et al., 2017). Estos resultados son consistentes con otros estudios que muestran concentraciones más altas de bisfenoles individuales y totales en alimentos enlatados que en alimentos vendidos en vidrio, papel o envases de plástico (Liao y Kannan, 2013).

### 9.3 Evaluación de la exposición

Los grupos de población más vulnerables a los efectos tóxicos de los análogos del BPA son las embarazadas y los niños en la vida posnatal temprana (bebés y niños pequeños). Esto no es sorprendente, dado que es durante estos períodos (especialmente embarazo temprano) que se forman todos los órganos (cerebro, hígado, músculos, esqueleto) y que ciertos mecanismos de regulación endocrina no están maduros. Varias líneas de evidencia muestran que muchas enfermedades infantiles y adultas, incluidas las enfermedades cardiovasculares, obesidad y trastornos metabólicos que incluyen diabetes tipo 2, ciertos cánceres reproductivos y enfermedades del neurodesarrollo pueden ser consecuencia de la exposición a los disruptores endocrinos durante el embarazo. Aunque hay menos datos sobre la infancia, diversos estudios en modelos animales y epidemiológicos muestran que la exposición a estos compuestos puede producir mayores efectos adversos en esta etapa de la vida (Demeneix y Slama, 2019).

### 9.4 Estrategias de gestión de riesgo

Teniendo en cuenta el último informe de la EFSA sobre los efectos en salud del BPA y las restricciones a su uso que se están produciendo en diferentes países es necesario la búsqueda de alternativas seguras. El uso actual de análogos del BPA como el BPS y el BPF debe ser controlado ya que diferentes estudios *in vitro*, *in vivo* y en humanos muestran que tienen efecto disruptor endocrino similar al BPA. A nivel mundial se ha reforzado la regulación del BPA, mientras que la regulación de sus análogos es insuficiente.

Aunque el número de trabajos está aumentando, los conocimientos científicos actuales son aparentemente insuficientes para dilucidar las fuentes alimentarias de análogos de bisfenol a nivel nacional o mundial. Una evaluación integral de la exposición dietética a estos compuestos es necesaria, particularmente al BPS y BPF ya que su uso es elevado y ha sido demostrada su presencia en alimentos europeos. Se recomienda su análisis en alimentos en especial en latas de conserva y, en el caso del BPF, en mostaza, donde se ha visto que sus niveles son más elevados.

## 10. Esterigmatocistina

### 10.1 Identificación y caracterización del peligro

La esterigmatocistina (STE) se aisló por primera vez en 1954 de cultivos de *Aspergillus versicolor*. Hoy se sabe que es una micotoxina producida por varias especies de hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Botryotrichum*, *Humicola* y *Penicillium*, aunque los principales productores son los *A. flavus*, *A. parasiticus* y *A. nidulans*, hongos contaminantes comunes de maíz, arroz y piensos (Wagacha y Muthomi, 2008) (Rank et al., 2011) (Gruber-Dorninger et al., 2017).

La STE comparte su vía biosintética con las aflatoxinas. En particular, la STE actúa como precursor biogénico de la aflatoxina B1 (AFB1) y la aflatoxina G1 (AFG1). En las especies de hongos aflatoxigénicas como *A. flavus* y *A. parasiticus*, en las que STE se convierte rápidamente en el precursor directo de AFB1 y AFG1, la STE rara vez se acumula. Sin embargo, los sustratos colonizados por *A. nidulans* y *A. versicolor* pueden contener altas cantidades de STE (Yabe y Nakajima, 2004).

En estudios *in vivo*, la STE es capaz de inducir efectos tóxicos en varias especies de animales, como ratones, ratas, monos, pollos, rumiantes y peces, variando el efecto según la especie, la vía y la frecuencia de administración. La  $DL_{50}$  obtenida después de la exposición a STE varió de 5 µg/huevo en embriones de pollo de 5 días de edad a 166 mg/kg p.c. en ratas expuestas oralmente a la micotoxina (Purchase y van der Watt, 1969). Varios estudios indican que el hígado y los riñones representan los principales órganos diana de la toxicidad aguda (Sreemannarayana et al., 1988). También se ha demostrado que la exposición a STE induce un deterioro relacionado con el estrés oxidativo en el hígado y los riñones de rata (Sivakumar et al., 2001) (Dubravka et al., 2019).

Liu et al. (2012) también observaron una alteración de la función inmunitaria normal tras la exposición a STE, proporcionando datos de cómo la inmunotoxicidad de STE contribuye a su carcinogénesis. También está relacionada con una respuesta inmunitaria reducida y un equilibrio alterado del sistema inmunitario adaptativo, así como con la inducción de estrés oxidativo, apoptosis, disfunción mitocondrial y activación de vías específicas.

En consecuencia, a la luz de los estudios en animales realizados hasta la fecha y de los casos de cáncer humano analizados, la STE ha sido clasificada como posiblemente cancerígena para los humanos (Grupo 2B) por la IARC (1987).

A pesar de la evidencia de su carcinogenicidad, solo hay datos limitados sobre la detección de STE en sangre u orina humana disponibles en la literatura. Algunos estudios epidemiológicos muestran posibles asociaciones entre la exposición a STE y el riesgo de desarrollo de cánceres como el cáncer gástrico, hepático y pulmón (Lou et al., 1995) (Huang et al., 2004). Asimismo, se usaron aductos de STE-ADN y STE como biomarcadores en muestras de sangre y orina, respectivamente, de pacientes con cáncer de hígado o estómago (Tian et al., 1995) (Cao et al., 2018).

La técnica HPLC-MS/MS permite la detección con alta sensibilidad de STE en alimentos, con un LOD en el rango de 0,05-0,15 µg/kg para cereales y nueces, y 0,005-0,01 µg/kg para cerveza (Versilovskis et al., 2007) (Versilovskis et al., 2009).

Los niveles máximos de STE no están regulados dentro de la Unión Europea. Antes de su ingreso en la Unión Europea, República Checa y Eslovaquia habían establecido límites de STE en 5 µg/kg para algunos cereales y leche (FAO, 2004) (Stroka et al., 2004).

Debido a la falta de programas oficiales de control de STE, no hay evaluaciones fiables de la exposición alimentaria humana y animal, ni se conocen niveles seguros en los alimentos (EFSA, 2013). JECFA está trabajando actualmente en una evaluación de seguridad de STE propuesta por el Comité del *Codex* sobre Contaminantes en los Alimentos (FAO/OMS, 2015).

### 10.1.1 Presencia en alimentos

Las concentraciones de STE en granos y productos a base de granos varían desde unos pocos  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hasta más de  $\text{mg}/\text{kg}$ . Las concentraciones más altas de STE (en el rango de 3,8 a 4,3  $\text{mg}/\text{kg}$ ) fueron detectadas por Takahashi et al. (1984) en granos de arroz integral almacenados en un almacén durante 2 o 3 años después de la cosecha. Entre las micotoxinas estudiadas, la STE fue la micotoxina detectada con mayor frecuencia en 180 muestras de arroz italiano por Bertuzzi et al. (2019), con niveles detectados en el rango de 0,16 a 8,34  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , que varían según la variedad de arroz. En cereales y alimentos japoneses recolectados entre 2016 y 2018, Yoshinari et al. (2019) demostraron la presencia de STE en el 19,9 % de todas las muestras, con concentraciones principalmente entre 0,05 y 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . También se encontró que el café estaba contaminado por STE. García-Moraleja et al. (2015) demostraron la aparición de STE en diferentes bebidas de café con una incidencia del 16 % y concentraciones que oscilan entre 7,65 y 63,19  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . En los quesos, la contaminación ocurre particularmente en la superficie, tras el deterioro por hongos durante la maduración y el almacenamiento.

En cuanto a los piensos, se encontraron niveles de 0,68-2,25  $\mu\text{g}$  esterigmatocistina/kg en 14 muestras de piensos (Biancardi y Dall'Asta, 2015). La contaminación por STE se detectó en el ensilaje y en el alimento de un molino comercial de maíz en Burkina Faso (Warth et al., 2012) (Panasiuk et al., 2019). Sin embargo, no hay datos suficientes para evaluar la tasa de transferencia de STE a la leche u otros productos animales, como la carne y los huevos, cuando los animales están expuestos a alimentos contaminados (EFSA, 2013b).

Por lo tanto, a la luz de todo esto y de acuerdo con la definición de “micotoxinas emergentes” como “micotoxinas, que no se determinan de forma rutinaria ni se regulan legislativamente; sin embargo, la evidencia de su incidencia está aumentando rápidamente”, existe una conciencia cada vez mayor sobre la importancia de establecer una mejor evaluación de riesgos para esta micotoxina y puede ser correcto considerar STE como una micotoxina emergente que necesita más investigación para no subestimar el riesgo potencial asociado con su exposición.

### 10.2 Prevención de la contaminación de alimentos por STE

Los planes de actuación convencionales utilizan estrategias físicas, químicas y biológicas previas y posteriores a la cosecha para reducir el crecimiento de hongos micotoxigénicos y la biosíntesis de micotoxinas en productos alimenticios (Kabak et al., 2006).

Dado que el uso de conservantes naturales para controlar el crecimiento fúngico y la producción de micotoxinas es de interés colectivo, en los últimos años se ha realizado un número creciente de estudios para tratar de contrarrestar los efectos adversos asociados a la exposición a micotoxinas con sustancias naturales (Krishnaswamy et al., 2010) (Fernández-Blanco et al., 2016) (Hu et al., 2017).

Asimismo, los resultados revelaron que el tratamiento de muestras de queso inoculadas con hongos y 250 ppm de propóleo tuvo un efecto significativo en la disminución de la producción de STE y, concentraciones a 500 y 1000 ppm, tuvieron un efecto inhibitorio significativo en el crecimiento de moho (Aly y Elewa, 2007). Los aceites esenciales de cebolla y ajo también demostraron una actividad antifúngica significativa sobre el crecimiento micelial de *A. versicolor* y una actividad antimicotoxigénica sobre la producción de STE, tanto individualmente como en mezclas (Kocic-Tanackov et al., 2012).

## Conclusiones del Comité Científico

La presente revisión contempla una serie de sustancias químicas que pueden suponer riesgos para la salud de la población y que se consideran emergentes al no existir evidencias concretas sobre su peligro ni una regulación específica sobre su contenido en alimentos. El objetivo de esta revisión es proporcionar un punto de partida para la posible realización de estudios prospectivos, haciendo hincapié en indicar los alimentos que pueden ser de especial importancia en relación a los peligros contemplados. De ahí que en este informe no se realice una exhaustiva evaluación del riesgo de estos compuestos. Sí se ha incluido información específica sobre la descripción de la identificación y caracterización de cada uno de los peligros revisados, la evaluación de la exposición, así como una serie de recomendaciones para la gestión del riesgo y consideraciones futuras sobre las posibilidades de control en la cadena alimentaria, que puede servir para mejorar el conocimiento de los mismos entre los consumidores y otros sectores involucrados.

## Referencias

- Acharya, S., Mehta, K., Krishnan, S. y Vaman, C. (2001). A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. *Alcohol*, 23, pp: 99-108.
- ACSA (2015). Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Elements traça en els aliments. Estudi de dieta total a Catalunya. Disponible en: [https://acsa.gencat.cat/web/.content/\\_Publicacions/Estudis\\_de\\_dieta\\_total/elements\\_traca/elements\\_traca\\_en\\_els\\_aliments.pdf](https://acsa.gencat.cat/web/.content/_Publicacions/Estudis_de_dieta_total/elements_traca/elements_traca_en_els_aliments.pdf) [acceso: 17-06-22].
- AESAN (2009). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación al posible riesgo del aluminio dietético. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 10, pp: 73-89.
- AESAN (2018). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la prospección de peligros químicos de interés en seguridad alimentaria en España. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 28, pp: 69-125.
- Ahmed, M.K., Kundu, G.K., Al-Mamun, M.H., Sarkar, S.K., Akter, M.S. y Khan, M.S. (2013). Chromium (VI) induced acute toxicity and genotoxicity in freshwater stinging catfish, *Heteropneustes fossilis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 92, pp: 64-70.
- Aichner, D. y Ganzer, M. (2015). Analysis of anthraquinones in rhubarb (*Rheum palmatum* and *Rheum officinale*) by supercritical fluid chromatography. *Talanta*, 144, pp: 1239-1244.
- Alabi, A., Caballero-Casero, N. y Rubio, S. (2014). Quick and Simple Sample Treatment for Multiresidue Analysis of Bisphenols, Bisphenol Diglycidyl Ethers and their Derivatives in Canned Food Prior to Liquid Chromatography and Fluorescence Detection. *Journal Chromatography A*, 1336, pp: 23-33.
- Aly, S.A. y Elewa, N.A. (2007). The effect of Egyptian honeybee propolis on the growth of *Aspergillus versicolor* and sterigmatocystin biosynthesis in Ras cheese. *Journal of Dairy Research*, 74, pp: 74-78.
- Andersen, E.M., Cruz-Saldarriaga, M., Llanos-Cuentas, A., Luz-Cjuno, M., Echevarria, J., Miranda-Versategui, C., Colina, O. y Berman, J.D. (2005). Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for Peruvian cutaneous leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 72 (2), pp: 133-137.

- Andra, S.S., Makris, K.C., Shine, J.P. y Lu, C.S. (2012). Co-leaching of brominated compounds and antimony from bottled water. *Environment International*, 38, pp: 45-53.
- Andújar, N., Gálvez-Ontiveros, Y., Zafra-Gómez, A., Rodrigo, L., Álvarez-Cubero, M.J., Aguilera, M., Monteagudo, C. y Rivas, A.A. (2019). Bisphenol A Analogues in Food and Their Hormonal and Obesogenic Effects: A Review. *Nutrients*, 11 (9): 2136, pp: 1-18.
- Anggraini, T., Neswati, R.F.N. y Syukri, D. (2020). Identification of 9, 10-antraquinone contamination during black and green tea processing in Indonesia. *Food Chemistry*, 327: 127092.
- ATSDR (2008). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Aluminium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Disponible en: [http://medbox.iab.me/modules/en-cdc/www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp\\_id=191&tid=34](http://medbox.iab.me/modules/en-cdc/www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp_id=191&tid=34) [acceso: 17-06-22].
- ATSDR (2012). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Chromium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf> [acceso 17-06-22].
- ATSDR (2019). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Antimony and Compounds. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Disponible en: <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=332&tid=58> [acceso: 17-06-22].
- Bach, C., Dauchy, X., Severin, I., Munoz, J.F., Etienne, S. y Chagnon, M.C. (2013). Effect of temperature on the release of intentionally and non-intentionally added substances from polyethylene terephthalate (PET) bottles into water: chemical analysis and potential toxicity. *Food Chemistry*, 139 (1-4), pp: 672-680.
- Baynes, R.E., Smith, G., Mason, S.E., Barrett, E., Barlow, B.M. y Riviere, J.E. (2008). Pharmacokinetics of melamine in pigs following intravenous administration. *Food Chemical Toxicology*, 3, pp: 1196-1200.
- Bertuzzi, T., Romani, M., Rastelli, S. y Giorni, P. (2019). Mycotoxins and related fungi in Italian paddy rice during the growing season and storage. *Toxins*, 11 (3), 151, pp: 1-12.
- BfR (2013). Bundesinstitut für Risikobewertung. BfR removes anthraquinone from its list of recommendations for food packaging. BfR opinion No. 005/2013. Disponible en: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/bfr-removes-anthraquinone-from-its-list-of-recommendations-for-food-packaging.pdf> [acceso: 11-06-22].
- Biancardi, A. y Dall'Asta, C. (2015). Determination of sterigmatocystin in feed by LC-MS/MS. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 32, pp: 2093-2100.
- 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 N° 45 de 21 de febrero de 2003, pp: 1-40.
- BOE (2022). Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular. BOE N° 85 de 9 de abril de 2022, pp: 1-137.
- Bolan, N., Kumar, M., Singh, E., Kumar, A., Singh, L., Kumar, S., Keerthanan, S., Hoang, S.A., El-Naggar, A.E., Vithanage, M., Sarkar, B., Wijesekara, H., Diyabalange, S., Sooriyakumar, P., Vinu, A., Wang, H., Kirkham, M.B., Shaheen, S.M., Rinklebe, J. y Siddique, K. (2022). Antimony contamination and its risk management in complex environmental settings: A review. *Environment International*, 158: 106908, pp: 1-20.
- Bolden, A.L., Rochester, J.R. y Kwiatkowski, C.F. (2017). Melamine, beyond the kidney: A ubiquitous endocrine disruptor and neurotoxicant? *Toxicology Letters*, 280, pp: 181-189.
- Bustos, J., Santillana, M.I., Lomo, M.L. y Ruiz, E. (2015). Estudios de prospección de bisfenol A y melamina en bebidas enlatadas. *Revista del Comité Científico de la AECOSAN*, 22, pp: 151-164.
- Cacho, J.I., Campillo, N., Vinas, P. y Hernandez-Cordoba, M. (2012). Stir Bar Sorptive Extraction Coupled to Gas Chromatography-Mass Spectrometry for the Determination of Bisphenols in Canned Beverages and Filling Liquids of Canned Vegetables. *Journal Chromatography A*, 1247, pp: 146-153.
- Cao, S., Duan, X., Zhao, X., Chen, Y., Wang, B., Sun, C., Zheng, B. y Wei, F. (2016). Health risks of children's cumulative and aggregative exposure to metals and metalloids in a typical urban environment in China. *Chemosphere*, 147, pp: 404-411.

- Cao, X., Li, X., Li, J., Niu, Y., Shi, L., Fang, Z., Zhang, T. y Ding, H. (2018). Quantitative determination of carcinogenic mycotoxins in human and animal biological matrices and animal-derived foods using multi-mycotoxin and analyte-specific high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric methods. *Journal Chromatography B*, 1073, pp: 191-200.
- Cesen, M., Lambropoulou, D., Laimou-Geraniou, M., Kosjek, T., Blanznik, U., Heath, D. y Heath, E. (2016). Determination of Bisphenols and Related Compounds in Honey and Their Migration from Selected Food Contact Materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64 (46), pp: 8866-8875.
- Chen, M.Y.Y., Chan, B.T.P., Lam, C.H., Chung, S.W.C., Ho, Y.Y. y Xiao, Y. (2014). Dietary exposures to eight metallic contaminants of the Hong Kong adult population from a total diet study. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 31, pp: 1539-1549.
- Chen, Y.T., Jiann, B.P., Wu, C.H., Wu, J.H., Chang, S.C., Chien, M.S., Hsuan, S.L., Lin, Y.L., Chen, T.H. y Tsai, F.J. (2014). Kidney stone distribution caused by melamine and cyanuric acid in rats. *Clinica Chimica Acta*, 430, pp: 96-103.
- Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y.L., Wu, Y. y Widelka, M. (2016). Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity-A Review. *Environmental Science Technology*, 50 (11), pp: 5438-5453.
- Cheng, X., Shi, H., Adams, C. y Ma, Y. (2010). Assessment of metal contaminations leaching out from recycling plastic bottles upon treatments. *Environmental Science and Pollution Research International*, 17, pp: 1323-1330.
- Choi, L., Kwak, M.Y., Kwak, E.H., Kim, D.H., Han, E.Y., Roh, T., Bae, J.Y., Ahn, I.Y., Jung, J.Y., Kwon, M.J., Jang, D.E., Lim, S.J., Han, S.J., Kang, T.S., Kim, S.H., Kim, H.S. y Lee, M.B. (2010). Comparative nephrotoxicity induced by melamine, cyanuric acid, or a mixture of both chemicals in either sprague-dawley rats or renal cell lines. *Journal of Toxicology and Environmental Health: Part A*, 73 (21-22), pp: 1407-1419.
- Chopra, A., Pereira, G., Gomes, T., Pereira, J., Prabhu, P., Krishnan, S. y Rao, C.V. (1996). A study of chromium and ethanol toxicity in female Wistar rats. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 53, pp: 91-106.
- Cirillo, T., Esposito, F., Fasano, E., Scognamiglio, G., Di Marco Pisciotto, I., Mita, G.D. y Gallo, P. (2019). BPA, BPB, BPF, BADGE and BFDGE in Canned Beers from the Italian Market. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 12, pp: 268-274.
- Coogan, T.P., Motz, J., Snyder, C.A., Squibb, K.S. y Costa, M. (1991). Differential DNA-protein crosslinking in lymphocytes and liver following chronic drinking water exposure of rats to potassium chromate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 109, pp: 60-72.
- Crisponi, G., Dean, A., Di Marco, V., Lachowicz, J.I., Nurchi, V.M., Remelli, M. y Tapparo, A. (2013). Different approaches to the study of chelating agents for iron and aluminium overload pathologies. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405 (2-3), pp: 585-601.
- Cunha, S.C., Alves, R.N., Fernandes, J.O., Casal, S. y Marques, A. (2017). First Approach to Assess the Bioaccessibility of Bisphenol A in Canned Seafood. *Food Chemistry*, 232, pp: 501-507.
- Dancaster, C.P., Duckworth, W.C. y Matthews, R.E.P. (1966). Stokes-Adams attacks following sodium antimonogluconate (Triostam). *South African Medical Journal*, 40, pp: 1029-1030.
- De Flora, S., Badolati, G.S., Serra, D., Picciotto, A., Magnolia, M.R. y Savarino, V. (1987). Circadian reduction of chromium in the gastric environment. *Mutation Research*, 192, pp: 169-174.
- De Flora, S. (2000). Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21, pp: 533-541.
- De Liberto, S.T. y Werner, S.J. (2016). Review of anthraquinone applications for pest management and agricultural crop protection. *Pest Management Science*, 72 (10), pp: 1813-1825.
- De Santis, D. y Moresi, M. (2007). Production of alizarin extracts from *Rubia tinctorum* and assessment of their dyeing properties. *Industrial Crops and Products*, 26, pp: 151-162.
- Demeneix, B. y Slama, R. (2019). Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs. Directorate General for Internal Policies of the Union. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human

- Health Protection. Disponible en: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL\\_STU\(2019\)608866\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf) [acceso: 17-06-22].
- Demirhan, B.E. y Demirhan, B. (2022). Investigation of Twelve Significant Mycotoxin Contamination in Nut-Based Products by the LC–MS/MS Method. *Metabolites*, 12 (2): 120, pp: 1-12.
- DG-SANTE (2017). European Commission Health and Food Safety Directorate-General. Summary report of the standing committee on plants, animals, food and feed held in Brussels on 16 February 2017 - 17 February 2017 (Section Phytopharmaceuticals – Pesticides Residues). Disponible en: [https://food.ec.europa.eu/system/files/2017-03/sc\\_phyto\\_20170216\\_ppr\\_sum.pdf](https://food.ec.europa.eu/system/files/2017-03/sc_phyto_20170216_ppr_sum.pdf) [acceso: 11-06-22].
- Díaz-Galiano, F.J., Murcia-Morales, M., Gómez-Ramos, M.M., Ferrer, C. y Fernández-Alba, A.R. (2021). Presence of anthraquinone in coffee and tea samples. An improved methodology based on mass spectrometry and a pilot monitoring programme. *Analytical Methods*, 13, pp: 99-109.
- Ding, G., Jing, Y., Han, Y., Sun, P., Liang, S., Liu, J., Wang, X., Lian, Y., Fang, Y., Jin, Z. y Li, W. (2021). Monitoring of Aluminum content in food and assessment of dietary exposure of residents in North China. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 14 (3), pp: 177-183.
- Dodd, D.E., Layko, D.K., Cantwell, K.E., Willson, G.A. y Thomas, R.S. (2013). Subchronic toxicity evaluation of anthraquinone in Fischer 344 rats. *International Journal of Toxicology*, 32 (5), pp: 358-367.
- Doi, A.M., Irwin, D. y Bucher, J.R. (2005). Influence of functional group substitutions on the carcinogenicity of anthraquinone in rats and mice: analysis of long-term bioassays by the National Cancer Institute and the National Toxicology Program. *Journal of Toxicology and Environmental Health B Critical Reviews*, 8 (2), pp: 109-126.
- Dongxiu, H., Bo, C., Qingqing, T. y Shouzhou, Y. (2009). Simultaneous determination of five anthraquinones in medicinal plants and pharmaceutical preparations by HPLC with fluorescence detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49 (4), pp: 1123-1127.
- Dubravka, R., Daniela, J., Andrea, H.T., Domagoj, K., Nevenka, K., Lada, R., Daavor, Z., Maja, P. y Maja, S.K. (2019). Sterigmatocystin moderately induces oxidative stress in male Wistar rats after short-term oral treatment. *Mycotoxin Research*, 36, pp: 181-191.
- Duval, J., Pecher, V., Poujol, M. y Lesellier, E. (2016). Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review. *Industrial Crops and Products*, 94, pp: 812-833.
- Ebrahimi, A., Emadi, A., Arabameri, M., Jayedi, A., Abdolshahi, A., Yancheshmeh, B.S. y Shariatifar, N. (2022). The prevalence of aflatoxins in different nut samples: A global systematic review and probabilistic risk assessment. *AIMS Agriculture and Food*, 7, pp: 130-148.
- ECHA (2022a). European Chemical Agency. Substance Infocard. Anthraquinone. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/substance-information/-/substanceinfo/100.001.408> [acceso: 17-04-22].
- ECHA (2022b). European Chemical Agency. Substance Infocard. Melamine. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/substance-information/-/substanceinfo/100.003.288> [acceso: 17-04-22].
- EDQM (2013). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Metals and alloys used in food contact materials and articles - A practical guide for manufacturers and regulators. 1ª edición.
- EFSA (2007). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain (CONTAM) related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. *EFSA Journal*, 5: 446, pp: 1-127.
- EFSA (2008a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials on a request from European Commission on Safety of aluminium from dietary intake. *EFSA Journal*, 754, pp: 1-34.
- EFSA (2008b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food – Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA Journal*, 724, pp: 1-114.
- EFSA (2010). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed. *EFSA Journal*, 8, pp: 1-145.

- EFSA (2012). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for anthraquinone according to Article 12 of Regulation (EC) No. 396/2005. *EFSA Journal*, 10 (6): 2761, pp: 1-6.
- EFSA (2013a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Dietary exposure to aluminium-containing food additives. *EFSA Supporting Publications*, EN-411, pp: 1-17.
- EFSA (2013b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific opinion on the risk for public and animal health related to the presence of sterigmatocystin in food and feed. *EFSA Journal*, 11 (6): 3254, pp: 1-81.
- EFSA (2014). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. *EFSA Journal*, 12 (3): 3595, pp: 1-261.
- EFSA (2018). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Re-evaluation of aluminium sulphates (E 520–523) and sodium aluminium phosphate (E 541) as food additives. *EFSA Journal*, 16 (7): 5372, pp: 1-40.
- EFSA (2019). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific report on the 2017 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, 17 (6): 5743, pp: 152.
- EFSA (2020a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Compendium of Botanicals. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/data-report/compendium-botanicals> [acceso: 11-08-22].
- EFSA (2020b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA Journal*, 18 (3): 6040, pp: 1-112.
- EFSA (2020c). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Assessment of new information on Bisphenol S (BPS) submitted in response to the Decision 1 under REACH Regulation (EC) No. 1907/2006. *EFSA Supporting Publications*, EN-1844, pp: 1-39.
- EFSA (2021). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. Draft Scientific Opinion 15/12/2021, pp: 1-428. Disponible en: <https://www.canr.msu.edu/cris/research/EFSA%20Draft%20opinion%20BPA.pdf> [acceso: 17-06-22].
- EPA (1979). United States Environmental Protection Agency. Antimony. Water-related environmental fate of 129 priority pollutants. Vol. 1: Introduction and Technical Background, Metals and Inorganics, Pesticides and PCBs. Washington, DC. Disponible en: <https://semspub.epa.gov/work/03/108720.pdf> [acceso: 17-06-22].
- EPA (2018). United States Environmental Protection Agency. Edition of the drinking water standards and health advisories. Washington, DC: Office of Water. Disponible en: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf> [acceso: 17-06-22].
- EPA (2022). United States Environmental Protection Agency. Secondary Drinking Water Standards: Guidance for Nuisance Chemicals. Disponible en: <https://www.epa.gov/sdwa/secondary-drinking-water-standards-guidance-nuisance-chemicals> [acceso: 17-06-22].
- Exley, C. (1999). A molecular mechanism of aluminum-induced Alzheimer's disease? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 76, pp: 133-140.
- Fan, Y.Y., Zheng, J.L., Ren, J.H., Luo, J., Cui, X.Y. y Ma, L.Q. (2014). Effects of storage temperature and duration on release of antimony and bisphenol A from polyethylene terephthalate drinking water bottles of China. *Environmental Pollution*, 192, pp: 113-120.
- FAO (2004). Food and Agriculture Organization of the United Nations. Worldwide Regulations for Mycotoxins in Food and Feed 2003, 1ª edición. Roma. Disponible en: <https://www.fao.org/3/y5499e/y5499e.pdf> [acceso: 17-06-22].
- FAO/OMS (2015). Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Committee on Contaminants in Foods. 9th session. New Delhi, India. Disponible en: [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FShared%252FDocuments%252FArchive%252FMeetings%252FCCCF%252Fccc9%252Fcf09\\_08e.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FShared%252FDocuments%252FArchive%252FMeetings%252FCCCF%252Fccc9%252Fcf09_08e.pdf) [acceso: 17-06-22].
- FDA (2017). United States Food and Drug Administration. Subpart B - Requirements for specific standardized beverages. Bottled water. Code of Federal Regulations. 21 CFR 165.110. Washington, DC. Disponible en: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2017-title21-vol2/pdf/CFR-2017-title21-vol2-sec165-110.pdf> [acceso: 17-06-22].

- Feng S., Li, M., Zhao, D. Li, X., Zhang, L., Wang, Z. y Gao, N. (2017). Simultaneous Determination of 10 Anthraquinones in Rhubarb Based on HPLC-Q-HR/MS. *Chinese Herbal Medicines*, 9 (4), pp: 388-395.
- Fernández-Blanco, C., Font, G. y Ruiz, M.J. (2016). Role of quercetin on Caco-2 cells against cytotoxic effects of alternariol and alternariol monomethyl ether. *Food Chemical Toxicology*, 89, pp: 60-66.
- Filella, M. (2020). Antimony and PET bottles: Checking facts. *Chemosphere*, 261, pp: 127732.
- Fløtø, C.H., Varsi, K., Helm, T., Bolann, B. y Bjørke-Monsen, A.L. (2017). Predictors of mercury, lead, cadmium and antimony status in Norwegian never-pregnant women of fertile age. *PLoS One*, 12 (12): e0189169, pp: 1-12.
- Gallart-Ayala, H., Moyano, E. y Galceran, M.T. (2011). Analysis of bisphenols in soft drinks by on-line solid phase extraction fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 683, pp: 227-233.
- Gallo, P., Di Marco, I., Esposito, F., Fasano, E., Scognamiglio, G., Mita, G. y Cirillo, T. (2017). Determination of BPA, BPB, BPF, BADGE and BFDGE in Canned Energy Drinks by Molecularly Imprinted Polymer Cleaning up and UPLC with Fluorescence Detection. *Food Chemistry*, 220, pp: 406-412.
- Gallo, P., Imbimbo, S., Alvino, S., Castellano, V., Arace, O., Soprano, V., Esposito, M., Serpe, F.P. y Sansone, D. (2021). Contamination by aflatoxins B/G in food and commodities imported in southern Italy from 2017 to 2020: A risk-based evaluation. *Toxins*, 13 (6): 368, pp: 1-13.
- Gálvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Rodrigo, L., Aguilera, M., Rivas, A. y Zafra-Gómez, A. (2021). Presence of Parabens and Bisphenols in Food Commonly Consumed in Spain. *Foods*, 10 (1): 92, pp: 1-21.
- García-Moraleja, A., Font, G., Manes, J. y Ferrer, E. (2015). Analysis of mycotoxins in coffee and risk assessment in Spanish adolescents and adults. *Food and Chemical Toxicology*, 86, pp: 225-233.
- Gibb, H.J., Lees, P.S., Pinsky, P.F. y Rooney, B.C. (2000a). Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 38 (2), pp: 127-131.
- Gibb, H.J., Lees, P.S., Pinsky, P.F. y Rooney, B.C. (2000b). Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American Journal of Industrial Medicine*, 38 (2), pp: 115-126.
- Glorennec, P., Lucas, J.P., Mercat, A.C., Roudot, A.C. y Le Bot, B. (2016). Environmental and dietary exposure of young children to inorganic trace elements. *Environment International*, 97, pp: 28-36.
- González, N., Cunha, S.C., Ferreira, R., Fernandes, J.O., Marquès, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2020). Concentrations of Nine Bisphenol Analogues in Food Purchased from Catalonia (Spain): Comparison of Canned and Non-Canned Foodstuffs. *Food Chemical Toxicology*, 136: 110992.
- Greifenstein, M., White, D.W., Stubner, A., Hout, J. y Whelton, A.J. (2013). Impact of temperature and storage duration on the chemical and odor quality of military packaged water in polyethylene terephthalate bottles. *Science of the Total Environment*, 456-457, pp: 376-383.
- Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V. y Berthiller, F. (2017). Emerging mycotoxins: beyond traditionally determined food contaminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65, pp: 7052-7070.
- Grumetto, L., Gennari, O., Montesano, D., Ferracane, R., Ritieni, A., Albrizio, S. y Barbato, F. (2013). Determination of Five Bisphenols in Commercial Milk Samples by Liquid Chromatography Coupled to Fluorescence Detection. *Journal of Food Protection*, 76, pp: 1590-1596.
- Guan, X. y Deng, Y. (2016). Melamine-associated urinary stone. *International Journal of Surgery*, 36 (Part D), pp: 613-617.
- Guo, X. y Mei, N. (2016). Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *Journal Environmental Science and Health C, Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 34 (2), pp: 77-96.
- Gurnani, N., Sharma, A. y Talukder, G. (1992). Cytotoxic effects of antimony trichloride on mice in vivo. *Cytobios*, 70 (281), pp: 131-136.
- Hansen, C., Tsigotaki, A., Bak, S.A., Pergantis, S.A., Stürup, S., Gammelgaard, B. y Hansen, H.R. (2010). Elevated antimony concentrations in commercial juices. *Journal of Environmental Monitoring*, 12, pp: 822-824.
- He, Z., Wei, Z., Zhang, Q., Zou, J. y Pan, X. (2019). Metal oxyanion removal from wastewater using manganese-oxidizing aerobic granular sludge. *Chemosphere*, 236: 124353.
- Hu, Y., Zhang, J., Kong, W., Zhao, G. y Yang, M. (2017). Mechanisms of antifungal and anti-aflatoxigenic properties of essential oil derived from turmeric (*Curcuma longa* L.) on *Aspergillus flavus*. *Food Chemistry*, 220, pp: 1-8.

- Hua, L., Wu, C., Zhang, H., Cao, L.Q., Wei, T. y Guo, J. (2021). Biochar-induced changes in soil microbial affect species of antimony in contaminated soils. *Chemosphere*, 263: 127795.
- Huang, X.H., Zhang, S.H., Li, Y.H., Wang, J.I., Yan, X., Xing, L.X. y Wang, F.R. (2004). Carcinogenic effects of sterigmatocystin and deoxynivalenol in NIH mice. *Zhonghua Zhongliu Zazhi*, 26, pp: 705-708.
- Huang, T., Ming, J., Zhong, J., Zhong, J., Zhong, Y., Wu, H., Liu, H. y Li, B. (2019). Three new Anthraquinones, one new Benzochromene and one new Furfural glycoside from *Lasianthus acuminatissimus*. *Natural Product Research*, 33, (13), pp: 1916-1923.
- IARC (1987). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monographs Volumes 1-42. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-Iarc-Monographs-Volumes-1%E2%80%9342-1987> [acceso: 17-06-22].
- IARC (1990). International Agency for Research on Cancer. Chromium (VI) compounds. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C-9.pdf> [acceso: 17-06-22].
- IARC (2012). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts, Volume 100 C, A review of human carcinogens, pp: 147-164. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf> [acceso: 17-06-22].
- IARC (2013). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. Volume 101. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono101.pdf> [acceso: 17-06-22].
- IARC (2015). International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC monographs. Volumes 1-114. Disponible en: [http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List\\_of\\_Classifications\\_Vol1-114.pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications_Vol1-114.pdf) [acceso: 17-06-22].
- IARC (2018). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Anthraquinone. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono101-001.pdf> [acceso: 11-08-22].
- IARC (2019). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some Chemicals That Cause Tumours of the Urinary Tract in Rodents. Volumen 119. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Chemicals-That-Cause-Tumours-Of-The-Urinary-Tract-In-Rodents-2019> [acceso: 11-08-22].
- Jacob, C.C., Reimschuessel, R., Von Tungeln, L.S., Olson, G.R., Warbritton, A.R., Hattan, D.G., Beland, F.A. y Gamboa da Costa, G. (2011). Dose-response assessment of nephrotoxicity from a 7-day combined exposure to melamine and cyanuric acid in F344 rats. *Toxicological Sciences*, 119 (2), pp: 391-397.
- JECFA (2011). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 966. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44788> [acceso: 17-06-22].
- JECFA (2012). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series: 65. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44813/9789241660655\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44813/9789241660655_eng.pdf?sequence=1) [acceso: 17-06-22].
- Jeyasundar, P.G.S.A., Ali, A., Azeem, M., Li, Y., Guo, D., Sikdar, A., Abdelrahman, H., Kwon, E., Antoniadis, V., Mani, V.M. y Shaheen, S.M. (2021). Green remediation of toxic metals contaminated mining soil using bacterial consortium and *Brassica juncea*. *Environmental Pollution*, 277: 116789.
- Kabak, B., Dobson, A.D. y Var, I. (2006). Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, pp: 593-619.

- Kalkan, H., Beriat, P., Yardimci, Y. y Pearson, T.C. (2011). Detection of contaminated hazelnuts and ground red chili pepper flakes by multispectral imaging. *Computers and Electronics in Agriculture*, 77, pp: 28-34.
- Kerger, B.D., Paustenbach, D.J., Corbett, G.E. y Finley, B.L. (1996). Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 141, pp: 145-158.
- Keskin, Z.S. y Gürsoy, N. (2019). Investigation of natural mycoflora and aflatoxin formation in hazelnuts and products. *Cumhuriyet Science Journal*, 40, pp: 967-977.
- Kirkland, D., Whitwell, J., Deyo, J. y Serex, T. (2007). Failure of antimony trioxide to induce micronuclei or chromosomal aberrations in rat bone-marrow after sub-chronic oral dosing. *Mutation Research*, 627 (2), pp: 119-128.
- Kitano, R., Ogura, T., Lock, N., Clifford, R., Kowalski, J., Cochran, J. y Li, D. (2018). Residual pesticides analysis of botanical ingredients using gas chromatography triple quadrupole mass spectrometry. Shimadzu Corporation in collaboration with Restek Corporation. Disponible en: <https://www.restek.com/globalassets/pdfs/literature/fsar3080-unv.pdf> [acceso: 17-06-22].
- Klaassen, C.D. (2018). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 9ª edición. McGraw Hill.
- Kocic-Tanackov, S., Dimic, G., Levic, J., Tanackov, I., Tepic, A., Vujcic, B. y Gvozdanović-Varga, J. (2012). Effects of onion (*Allium cepa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.) essential oils on the *Aspergillus versicolor* growth and sterigmatocystin production. *Journal of Food Science*, 77 (5), pp: M278-M284.
- Krishnaswamy, R., Devaraj, S.N. y Padma, V.V. (2010). Lutein protects HT-29 cells against Deoxynivalenol-induced oxidative stress and apoptosis: prevention of NF-kappaB nuclear localization and down regulation of NF-kappaB and Cyclo-Oxygenase-2 expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 49, pp: 50-60.
- Kumar, A. y Rana, S.V.S. (1982). Lipid accumulation in chromium poisoned rats. *International Journal of Tissue Reactions*, 4, pp: 291-295.
- Kumar, A., Rana, S.V.S. y Prakash, R. (1985). Dysenzymia induced by hexavalent chromium. *International Journal of Tissue Reactions*, 7, pp: 333-338.
- Kumar, M., Xiong, X., Sun, Y., Yu, I.K., Tsang, D.C., Hou, D., Gupta, J., Bhaskar, T. y Pandey, A. (2020). Critical review on biochar-supported catalysts for pollutant degradation and sustainable biorefinery. *Advanced Sustainable Systems*, 4 (10): 1900149.
- Kuroda, K., Endo, G., Okamoto, A., Yoo, Y.S. y Horiguchi, S (1991). Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutation Research*, 264 (4), pp: 163-170.
- Lawn, S.D., Armstrong, M., Chilton, D. y Whitty, C.J.M. (2006). Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100 (3), pp: 264-269.
- Lee, S., An, K.S., Kim, H.J., Noh, H.J., Lee, J., Lee, J., Song, K.S., Chae, C. y Ryu, H.Y. (2022). Pharmacokinetics and toxicity evaluation following oral exposure to bisphenol F. *Archives of Toxicology*, 96 (6), pp: 1711-1728.
- Li, W.C. y Chow, C.F. (2017). Adverse child health impacts resulting from food adulterations in the Greater China Region. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 12, pp: 3897-3916.
- Li, Q., Song, P. y Wen, J. (2019). Melamine and food safety: a 10-year review. *Current Opinion in Food Science*, 30, pp: 79-84.
- Liang, W., Chen, Y., Li, X., Guo, F., Sun, J., Zhang, X., Xu, B. y Gao, W. (2021). Label-Free Proteomic Analysis of Smoke-Drying and Shade-Drying Processes of Postharvest Rhubarb: A Comparative Study. *Frontiers in Plant Science*, 12: 663180, pp: 1-16.
- Liao, C. y Kannan, K. (2013). Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61, pp: 4655-4662.
- Liao, A. y Kannan, K. (2014). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 31, pp: 319-329.

- Liu, Y., Xing, X., Wang, J., Xing, L., Su, Y., Yao, Z., Yan, X., Wang, J. y Zhang, X. (2012). Sterigmatocystin alters the number of FoxP3+ regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells in BALB/c mice. *Food and Chemical Toxicology*, 50, pp: 1920-1926.
- Lou, J.L., Tian, H.J., Meng, Z.H. y Gou, Z.Q. (1995). Detection of sterigmatocystin in food/ feed samples from areas with various liver/stomach cancer incidences by enzyme-linked immunosorbent assay. *Wei Sheng Yan Jiu*, 24, pp: 28-31.
- Louch (2008). The potential for migration of anthraquinone from unbleached linerboard. Special Report No. 08-02, TSCA Section 8(e). Submission of test results related to exposure to anthraquinone. Disponible en: <http://www.epa.gov/oppt/tsca8e/pubs/8emonthlyreports/2008/8eaug2008.html> and 8EHQ-0808-17235A [acceso: 17-06-22].
- Macfie, A., Hagan, E. y Zhitkovich, A. (2010). Mechanism of DNA-protein cross-linking by chromium. *Chemical Research in Toxicology*, 23 (2), pp: 341-347.
- Malik, S., Sharma, N., Sharma, U.K., Singh, N.P., Bhushan, S., Sharma, M., Sinha, A.K. y Ahuja, P.S. (2010). Qualitative and quantitative analysis of anthraquinone derivatives in rhizomes of tissue culture-raised *Rheum emodi* Wall. plants. *Journal of Plant Physiology*, 167, pp: 749-756.
- Malik, E.M. y Muller, C.E. (2016). Anthraquinones as pharmacological tools and drugs. *Medicinal Research Reviews*, 36, pp: 705-748.
- Matías, C., López, S., Matías-Pérez, D. y García-Montalvo, I. (2018). El aluminio empleado en el tratamiento de aguas residuales y su posible relación con enfermedad de Alzheimer. *Journal of Negative and No Positive Results*, 3 (2), pp: 139-143.
- Melnick, R.L., Boorman, G.A., Haseman, J.K., Montali, R.J. y Huff, J. (1984). Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2, pp: 292-303.
- Melough, M.M., Foster, D., Fretts, A.M. y Sathyanarayana, S. (2020). Dietary Sources of Melamine Exposure among US Children and Adults in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Nutrients*, 12 (12): 3844, pp: 1-13.
- Menke, A., Guallar, E. y Cowie, C.C. (2016). Metals in urine and diabetes in U.S. adults. *Diabetes*, 65 (1), pp: 164-171.
- Mok, W.M. y Wai, C.M. (1990). Distribution and mobilization of arsenic and antimony species in the Coeur d'Alene River, Idaho. *Environmental Science & Technology*, 24, pp: 102-108.
- Nemec, A. y Barchowsky, A. (2009). Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) is essential for chromium silencing of gene induction in human airway epithelial cells. *Toxicological Sciences*, 110 (1), pp: 212-223.
- Nemec, A., Zubritsky, L.M. y Barchowsky, A. (2010). Chromium (VI) stimulates Fyn to initiate innate immune gene induction in human airway epithelial cells. *Chemical Research in Toxicology*, 23 (2), pp: 396-404.
- Neves, D.B., Caldas, E.D. y Sampaio, R.N. (2009). Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis-relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Tropical Medicine & International Health*, 14 (12), pp: 1515-1522.
- NTP (1992). National Toxicology Program. United States Department of Health and Human Services. NTP report on the toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). Disponible en: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st\\_rpts/tox011.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox011.pdf) [acceso: 17-06-22].
- NTP (2001). National Toxicology Program. United States Department of Health and Human Services. NTP toxicology and carcinogenesis studies of EMODIN (CAS NO. 518-82-1) feed studies in F344/N rats and B6C3F1 mice. Disponible en: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr493.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr493.pdf) [acceso: 17-06-22].
- NTP (2005). National Toxicology Program. United States Department of Health and Human Services. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS No. 84-65-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed studies). Disponible en: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr494.pdf?utm\\_source=direct&utm\\_medium=prod&utm\\_campaign=ntpgolinks&utm\\_term=tr494](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr494.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr494) [acceso: 17-06-22].

- NTP (2007). National Toxicology Program. United States Department of Health and Human Services. NTP technical report on the toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) administered in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. Disponible en: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st\\_rpts/tox072.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox072.pdf) [acceso: 17-06-22].
- NTP (2008). National Toxicology Programme. United States Department of Health and Human Services. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Dichromate Dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (drinking water studies). Disponible en: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/tr546.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr546.pdf) [acceso: 17-06-22].
- NTP (2018). National Toxicology Program. United States Department of Health and Human Services. Report on Carcinogens. Monograph on Antimony Trioxide. RoC Monograph 13. Disponible en: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/monographs/antimony\\_final20181019\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/monographs/antimony_final20181019_508.pdf) [acceso: 17-06-22].
- O'Brien, T.J., Ceryak, S. y Patierno, S.R. (2003). Complexities of chromium carcinogenesis: role of cellular response, repair and recovery mechanisms. *Mutation Research*, 533, pp: 3-36.
- O'Flaherty, E.J. (1996). A physiologically-based model of chromium kinetics in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 138, pp: 54-64.
- O'Hara, K.A., Klei, L.R. y Barchowsky, A. (2003). Selective activation of Src family kinases and JNK by low levels of chromium (VI). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 190 (3), pp: 214-223.
- OMS (2000). Organización Mundial de la Salud. Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines, second edition. Chapter 6.4-Chromium. Copenhagen. Disponible en: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/123074/AQG2ndEd\\_6\\_4Chromium.PDF](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/123074/AQG2ndEd_6_4Chromium.PDF) [acceso: 17-06-22].
- OMS (2003a). Organización Mundial de la Salud. Antimony in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Ginebra. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/antimony.pdf?sfvrsn=e1e9a0a6\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/antimony.pdf?sfvrsn=e1e9a0a6_4) [acceso: 17-06-22].
- OMS (2003b). Organización Mundial de la Salud. Guidelines for Drinking-water Quality. 4ª edición. Ginebra. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151\\_eng.pdf;jsessionid=E936D-34F5D74AA4CFDB2978C0FFC71495?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151_eng.pdf;jsessionid=E936D-34F5D74AA4CFDB2978C0FFC71495?sequence=1) [acceso: 17-06-22].
- OMS (2008). Organización Mundial de la Salud. Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid: report of a WHO Expert Meeting in collaboration with FAO Supported by Health Canada, Ottawa, Canada, 1-4 December 2008. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44106/9789241597951\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44106/9789241597951_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [acceso: 17-06-22].
- Palacios, R., Osorio, L.E., Grajales, L.F. y Ochoa, M. (2001). Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64 (3-4), pp: 187-193.
- Palansooriya, K.N., Shaheen, S.M., Chen, S.S., Tsang, D.C., Hashimoto, Y., Hou, D., Bolan, N.S., Rinklebe, J. y Ok, Y.S. (2020). Soil amendments for immobilization of potentially toxic elements in contaminated soils: a critical review. *Environment international*, 134: 105046, pp: 1-29.
- Panasiuk, L., Jedziniak, P., Pietruszka, K., Piatkowska, M. y Bocian, L. (2019). Frequency and levels of regulated and emerging mycotoxins in silage in Poland. *Mycotoxin Research*, 35, pp: 17-25.
- Pearson, A.J. y Ashmore, E. (2020). Risk assessment of antimony, barium, beryllium, boron, bromine, lithium, nickel, strontium, thallium and uranium concentrations in the New Zealand diet. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 37 (3), pp: 451-464.
- Pelletier, J.P., Yaron, M., Haraoui, B., Cohen, P., Nahir, M.A., Choquette, D., Wigler, I., Rosner, I.A. y Beaulieu, A.D. (2000). Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis and Rheumatism*, 43 (10), pp: 2339-2348.
- Poirier, J., Semple, H., Davies, J., Lapointe, R., Dziwenka, M., Hiltz, M. y Mujibi, D. (2011). Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience*, 193, pp: 338-362.

- Poon, R., Chu, I., Lecavalier, P., Valli, V.E., Foster, W., Gupta, S. y Thomas, B. (1998). Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food and Chemical Toxicology*, 36 (1), pp: 21-35.
- Purchase, I.F. y van der Watt, J.J. (1969). Acute toxicity of sterigmatocystin to rats. *Food and Chemical Toxicology*, 7, pp: 135-139.
- Rahman, S., Carter, P. y Bhattarai, N. (2017). Aloe Vera for Tissue Engineering Applications. *Journal of Functional Biomaterials*, 8 (1), pp: 1-17.
- Rank, C., Nielsen, K.F., Larsen, T.O., Varga, J., Samson, R.A. y Frisvad, J.C. (2011). Distribution of sterigmatocystin in filamentous fungi. *Fungal Biology*, 115, pp: 406-420.
- RASFF (2022). Rapid Alert System for Food and Feed. Disponible en: [https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=SearchByKeyword&orderby=product\\_category&orderDir=desc/](https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=SearchByKeyword&orderby=product_category&orderDir=desc/) [acceso: 31-03-22].
- Regueiro, J. y Wenzl, T. (2015). Determination of Bisphenols in Beverages by Mixed-Mode Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1422, pp: 230-238.
- Reynolds, M., Armknecht, S., Johnston, T. y Zhitkovich, A. (2012). Undetectable role of oxidative DNA damage in cell cycle, cytotoxic and clastogenic effects of Cr (VI) in human lung cells with restored ascorbate levels. *Mutagenesis*, 27 (4), pp: 437-443.
- Richardson, B.A. (1994). Sudden infant death syndrome: A possible primary cause. *Journal Forensic Science Society*, 34 (3), pp: 199-204.
- Rovina, K. y Siddiquee, S. (2015). A review of recent advances in melamine detection techniques. *Journal Food Composition and Analysis*, 43, pp: 25-38.
- Russo, G., Barbato, F., Mita, D.G. y Grumetto, L. (2019). Occurrence of Bisphenol A and its analogues in some foodstuff marketed in Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 131: 110575.
- Sadeghi, M., Nematifar, Z., Fattahi, N., Pirsaeheb, M. y Shamsipur, M. (2016). Determination of Bisphenol A in Food and Environmental Samples Using Combined Solid-Phase Extraction-Dispersive Liquid-Liquid Microextraction with Solidification of Floating Organic Drop Followed by HPLC. *Food Analytical Methods*, 9, pp: 1814-1824.
- Saghazadeh, A. y Rezaei, N. (2017). Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 79 (Pt B), pp: 340-368.
- Salnikow, K. y Zhitkovich, A. (2008) Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chemical Research in Toxicology*, 21, pp: 28-44.
- Schneiderman, M.A., Sharma, A.K. y Lock, D.C. (1987). Determination of anthraquinone in paper and wood using supercritical fluid extraction and high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography A*, 409, pp: 343-353.
- Scinicariello, F. y Buser, M.C. (2016). Urinary antimony and leukocyte telomere length: An analysis of NHANES 1999-2002. *Environmental Research*, 150, pp: 513-518.
- Sedman, R.M., Beaumont, J., McDonald, T.A., Reynolds, S., Krowech, G. y Howd, R. (2006). Review of the Evidence Regarding the Carcinogenicity of Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Journal of Environmental Science and Health: Part C*, 24, pp: 155-182.
- Shi, Z., Zhu, X., Cheng, Q. y Zhang, H. (2007). Micellar Extraction and Preconcentration of Anthraquinone Derivatives from Rhubarb Prior to Their HPLC-DAD Determination. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 30, pp: 255-271.
- Shi, Y.B., Li, H.L., Wang, H.Q., Yang, Y.B., Zhang, X.Y., Wang, H., Zhu, Z.J., Zhang, Z.Y. y Zhang, C.A. (2014). Simultaneous determination of five anthraquinones in a Chinese traditional preparation by RP-HPLC using an improved extraction procedure. *Journal of Integrative Medicine*, 12, pp: 455-462.
- Shi, X., Dong, R., Chen, J., Yuan, Y., Long, Q., Guo, J., Li, S. y Chen, B. (2020). An assessment of melamine exposure in Shanghai adults and its association with food consumption. *Environment International*, 135: 105363, pp: 1-7.

- Shotyk, W., Krachler, M. y Chen, B. (2006). Contamination of Canadian and European bottled waters with antimony from PET containers. *Journal Environment Monitoring*, 8, pp: 288-292.
- Shotyk, W. y Krachler, M. (2007). Contamination of bottled waters with antimony leaching from polyethylene terephthalate (PET) increases upon storage. *Environmental Science & Technology*, 41 (5), pp: 1560-1563.
- Shukla, V., Asthana, S., Gupta, P., Dwivedi, P.D., Tripathi, A. y Das, M. (2017). Toxicity of naturally occurring anthraquinones. *Advances in Molecular Toxicology*, 11, pp: 1-50.
- Sivakumar, V., Thanisslass, J., Niranjali, S. y Devaraj, H. (2001). Lipid peroxidation as a possible secondary mechanism of sterigmatocystin toxicity. *Human & Experimental Toxicology*, 20, pp: 398-403.
- Smith, A.H. y Steinmaus, C.M. (2009). Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annual Review of Public Health*, 30, pp: 107-122.
- Sreemannarayana, O., Frohlich, A.A. y Marquardt, R.R. (1988). Effects of repeated intraabdominal injections of sterigmatocystin on relative organ weights, concentration of serum and liver constituents, and histopathology of certain organs of the chick. *Poultry Science Journal*, 67, pp: 502-509.
- Stodůlková, E., Man, P., Kolarík, M. y Flieger, M. (2010). High-performance liquidchromatography-offline mass spectrometry analysis of anthraquinones produced by *Geosmithia lavendula*. *Journal of Chromatography A*, 1217 (40), pp: 6296-6302.
- Stroka, J., Dasko, L., Spangenberg, B. y Anklam, E. (2004). Determination of the mycotoxin, sterigmatocystin, by thin-layer chromatography and reagent free derivatisation. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 27, pp: 2101-2111.
- Sun, P., Wang, J., Shen, J. y Wei, H. (2011). Residues of melamine and cyanuric acid in milk and tissues of dairy cows fed different doses of melamine. *Journal of Dairy Science*, 94, pp: 3575-3582.
- Sun, H., Brocato, J. y Costa, M. (2015). Oral Chromium Exposure and Toxicity. *Current Environmental Health Reports*, 2 (3), pp: 295-303.
- Sundar, S., Sinha, P.R., Agrawal, N.K., Srivastava, R., Rainey, P.M., Berman, J.D., Murray, H.W. y Singh, V.P. (1998). A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59 (1), pp: 139-143.
- Supe, U. (2011). Analysis of Anthraquinone in *Aloe barbadensis* by using RP-HPLC. *International Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 2 (2), pp: 157-161.
- Takahashi, H., Yasaki, H., Nanayama, U., Manabe, M. y Matsuura, S. (1984). Distribution of sterigmatocystin and fungal mycelium in individual brown rice kernels naturally infected by *Aspergillus versicolor*. *Cereal Chemistry*, 61, pp: 48-52.
- Thakur, C.P. (1998). Sodium antimony gluconate, amphotericin, and myocardial damage. *Lancet*, 351 (9120), pp: 1928-1929.
- Tian, H., Lou, J. y Du, C. (1995). Determination of sterigmatocystin in cancerous tissues, blood and urine in patients with liver and stomach cancer. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi*, 29 (5), pp: 276-278.
- Tian, X.Y., Wong, W.T., Lau, C.W., Wang, Y.X., Cheang, W.S., Liu, J., Lu, Y., Huang, H., Xia, Y. y Chen, Z.Y. (2016). Melamine impairs renal and vascular function in rats. *Scientific Reports*, 6: 28041, pp: 1-10.
- Tkachenko, A., Clark, J., Knutson, N., Wallace, B., Bomba, M., Yacopucci, M., Rhodes, B., Nemser, S.M., Guag, J. y Reimschuessel, R. (2015). Investigation of melamine and cyanuric acid deposition in pig tissues using LC-MS/MS methods. *Food and Chemical Toxicology*, 80, pp: 310-318.
- UE (1998). Directiva 98/83/CE del Consejo, de 3 de noviembre de 1998, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. DO L 330 de 5 de diciembre de 1998, pp: 32-54.
- UE (2003). Directiva 2003/40/CE de la Comisión, de 16 de mayo de 2003, por la que se fija la lista, los límites de concentración y las indicaciones de etiquetado para los componentes de las aguas minerales naturales, así como las condiciones de utilización del aire enriquecido con ozono para el tratamiento de las aguas minerales naturales y de las aguas de manantial. DO L 126 de 22 de mayo de 2003, pp: 34-39.
- UE (2006). Reglamento (CE) N° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos

- (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) N° 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) N° 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión. DO L 396 de 30 de diciembre de 2006, pp: 1-852.
- UE (2007). Decisión de la Comisión 2007/565/CE, de 14 de agosto de 2007, sobre la no inclusión, en los anexos I, IA o IB de la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la comercialización de biocidas, de determinadas sustancias que han de examinarse en el marco del programa de trabajo de diez años contemplado en su artículo 16, apartado 2. DO L 216 de 21 de agosto de 2007, pp: 17-21.
- UE (2008). Decisión N° 2008/798/EC de la Comunidad Europea, del 14 de octubre de 2008, por la que se establecen las condiciones particulares de importación de productos que contienen leche o productos lácteos originarios o procedentes de China y se deroga la Decisión 2008/757/CE de la Comisión. DO L 273 de 15 de octubre de 2008, pp: 18-20.
- UE (2009). Reglamento (CE) N° 450/2009 de la Comisión, de 29 de mayo de 2009, sobre materiales y objetos activos e inteligentes destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 135 de 30 de mayo de 2009, pp: 3-11.
- UE (2010a). Reglamento (UE) N° 257/2010 de la Comisión, de 25 de marzo 2010, por el que se establece un programa para la reevaluación de aditivos alimentarios autorizados de conformidad con el Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre aditivos alimentarios. DO L 80 de 26 de marzo de 2010, pp: 19-27.
- UE (2010b). Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión, de 22 de diciembre de 2009, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal. DO L 15 de 20 de enero de 2010, pp: 1-72.
- UE (2011a). 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 (2011b). Reglamento (UE) N° 284/2011 de la Comisión, de 22 de marzo de 2011, por el que se establecen condiciones específicas y procedimientos detallados para la importación de artículos plásticos de poliamida y melamina para la cocina originarios o procedentes de la República Popular China y de la Región Administrativa Especial de Hong Kong, China. DO L 77 de 23 de marzo de 2011, pp: 25-29.
- UE (2012a). Reglamento (UE) N° 380/2012 de la Comisión, de 3 de mayo de 2012, por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a las condiciones de utilización y los niveles de utilización de aditivos alimentarios que contienen aluminio. DO L 119 de 4 de mayo de 2012, pp: 14-38.
- UE (2012b). Reglamento (UE) N° 594/2012 de la Comisión, de 5 de julio de 2012, por el que se modifica el Reglamento (CE) N° 1881/2006 de la Comisión, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios, en lo concerniente a los contenidos máximos de los contaminantes ocratoxina A, PCBs no similares a las dioxinas y melamina en los productos alimenticios. DO L 176 de 6 de julio de 2012, pp: 43-45.
- UE (2013). Reglamento (UE) N° 107/2013 de la Comisión, de 5 de febrero de 2013, por el que se modifica el anexo I de la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los niveles máximos de melamina en alimentos enlatados para animales de compañía. DO L 35 de 6 de febrero de 2013, pp: 1-2.
- UE (2014). Reglamento (UE) N° 1146/2014 de la Comisión, de 23 de octubre de 2014, que modifica los anexos II, III, IV y V del Reglamento (CE) N° 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los límites máximos de residuos de antraquinona, benfluralina, bentazona, bromoxinil, clorotalonil, famoxadona, imazamox, bromuro de metilo, propanil y ácido sulfúrico en determinados productos. DO L 308 de 29 de octubre de 2014, pp: 3-60.
- UE (2015). Reglamento (UE) 2015/174 de la Comisión, de 5 de febrero de 2015, por el que se modifica y corrige el Reglamento (UE) N° 10/2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 30 de 6 de junio de 2015, pp: 2-9.

- UE (2016). Reglamento (UE) 2016/1416 de la Comisión, de 24 de agosto de 2016, que modifica y corrige el Reglamento (UE) N° 10/2011 sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 230 de 25 de agosto de 2016, pp: 22-42.
- UE (2019). Recomendación (UE) 2019/794 de la Comisión, de 15 de mayo de 2019, relativa a un plan coordinado de control para establecer la presencia de determinadas sustancias que migran desde los materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 129 de 17 de mayo de 2019, pp: 37-42.
- UE (2020). Directiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2020, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. DO L 435 de 23 de diciembre de 2020, pp: 1-62.
- Versilovskis, A., Bartkevics, V. y Mikelsone, V. (2007). Analytical method for the determination of sterigmatocystin in grains using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with electrospray positive ionization. *Journal Chromatography A*, 1157, pp: 467-471.
- Versilovskis, A., Van Peteghem, C. y De Saeger, S. (2009). Determination of sterigmatocystin in cheese by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants A*, 26, pp: 127-133.
- Vyskocil, A., Viau, C., Cizkova, M. y Truchon, G. (1993). Kidney-function in male and female rats chronically exposed to potassium dichromate. *Journal of Applied Toxicology*, 13, pp: 375-376.
- Wagacha, J.M. y Muthomi, J.W. (2008). Mycotoxin problem in Africa: current status, implications to food safety and health and possible management strategies. *International Journal of Food Microbiology*, 124, pp: 1-12.
- Wang, X., Zhou, L., Luo, F., Zhang, X., Sun, H., Yang, M., Lou, Z. y Chen, Z. (2018). 9, 10-Anthraquinone deposit in tea plantation might be one of the reasons for contamination in tea. *Food Chemistry*, 244, pp: 254-259.
- Wang, D., Wang, X.H., Yu, X., Cao, F., Cai, X., Chen, P., Li, M., L. Feng, Y., Li, H. y Wang, X. (2021). Pharmacokinetics of Anthraquinones from Medicinal Plants. *Frontiers in Pharmacology*, 12, pp: 1-19.
- Warth, B., Parich, A., Atehnkeng, J., Bandyopadhyay, R., Schuhmacher, R., Sulyok, M. y Krška, R. (2012). Quantitation of mycotoxins in food and feed from Burkina Faso and Mozambique using a modern LC-MS/MS multitoxin method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, pp: 9352-9363.
- Wen, J.G., Li, Z.Z., Zhang, H., Wang, Y., Zhang, R.F., Yang, L., Chen, Y., Wang, J.X. y Zhang, S.J. (2010). Melamine related bilateral renal calculi in 50 children: single center experience in clinical diagnosis and treatment. *Journal of Urology*, 4, pp: 1533-1537.
- Wen, J.G., Liu, X.J., Wang, Z.M., Li, T.F. y Wahlqvist, M.L. (2016). Melamine-contaminated milk formula and its impact on children. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 4, pp: 697-705.
- Westerhoff, P., Prapaipong, P., Shock, E. y Hillaireaud, A. (2007). Antimony leaching from polyethylene terephthalate (PET) plastic used for bottled drinking water. *Water Research*, 42 (3), pp: 551-556.
- Wu, Y. y Zhang, Y. (2013). Analytical chemistry, toxicology, epidemiology and health impact assessment of melamine in infant formula: recent progress and developments. *Food and Chemical Toxicology*, 56, pp: 325-335.
- Wu, L., Han, W., Chen, Y., Zhang, T., Liu, J., Zhong, S., Liu, H., Han, C., Zhang, Z., Liu, S. y Tang, L. (2018). Gender differences in the hepatotoxicity and toxicokinetics of emodin: the potential mechanisms mediated by UGT2B7 and MRP2. *Molecular Pharmaceutics*, 15, pp: 3931-3945.
- Wu, Q., Xie, L. y Xu, H. (2018). Determination of toxigenic fungi and aflatoxins in nuts and dried fruits using imaging and spectroscopic techniques. *Food Chemistry*, 252, pp: 228-242.
- Xie, G., Zheng, X., Qi, X., Cao, Y., Chi, Y., Su, M., Ni, Y., Qiu, Y., Liu, Y. y Li, H. (2010). Metabonomic evaluation of melamine-induced acute renal toxicity in rats. *Journal of Proteome Research*, 1, pp: 125-133.
- Xu, S., Zhou, P., Li, H., Juhasz, A. y Cui, X. (2021). Leaching and In Vivo bioavailability of antimony in PET bottled beverages. *Environmental Science & Technology*, 55, pp: 15227-15235.
- Yabe, K. y Nakajima, H. (2004). Enzyme reactions and genes in aflatoxin biosynthesis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 64, pp: 745-755.
- Yang, T., Huangfu, W.G. y Wu, Y.L. (2011). Melamine residues in eggs of laying hens exposed to melamine-contaminated feed. *Poultry Science*, 90, pp: 701-704.

- Yang, X., Shi, Z. y Liu, L. (2015). Adsorption of Sb (III) from aqueous solution by QFGO particles in batch and fixed-bed systems. *Chemical Engineering Journal*, 260, pp: 444-453.
- Yoshinari, T., Takeuchi, H., Kosugi, M., Taniguchi, M., Waki, M., Hashiguchi, S., Fujiyoshi, T., Shichinohe, Y., Nakajima, M., Ohnishi, T., Hara-Kudo, Y. y Sugita-Konichi, Y. (2019). Determination of sterigmatocystin in foods in Japan: method validation and occurrence data. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 36, pp: 1404-1410.
- Yu, H.T. (2002). Environmental carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons: photochemistry and phototoxicity. *Journal of Environmental Science and Health: Part C*, 20, pp: 149-183.
- Zaki, M.H., Shookhoff, H.B., Sterman, M. y Deramos, S. (1964). Astiban in Schistosomiasis mansoni: A controlled therapeutic trial in a nonendemic area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 13, pp: 803-810.
- Zamora, R. y Hidalgo, F.J. (2021). Formation of naphthoquinones and anthraquinones by carbonyl-hydroquinone/benzo quinone reactions: A potential route for the origin of 9, 10-anthraquinone in tea. *Food Chemistry*, 354: 129530, pp: 1-9.
- Zastrow, L., Schwind, K.H., Schwägele, F. y Speer, K. (2019). Influence of Smoking and Barbecuing on the Contents of Anthraquinone (ATQ) and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Frankfurter-Type Sausages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67, pp: 13998-14004.
- Zhang, Q.X., Yang, G.Y., Li, J.T., Li, W., Zhang, B. y Zhu, W. (2011). Melamine induces sperm DNA damage and abnormality, but not genetic toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60, pp: 144-150.
- Zhao, L.C., Liang, J., Li, W., Cheng, K.M., Xia, X., Deng, X. y Yang, G.L. (2011). The use of response surface methodology to optimize the ultrasound-assisted extraction of five anthraquinones from *Rheum palmatum* L. *Molecules*, 16, pp: 5928-5937.
- Zhitkovich, A. (2005). Importance of Chromium-DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium (VI). *Chemical Research in Toxicology*, 18, pp: 3-11.
- Zhu, S.L., Li, J.H., Chen, L., Bao, Z.X., Zhang, L.J., Li, J.P., Chen, J.H. y Ji, K.M. (2009). Conservative management of pediatric nephrolithiasis caused by melamine-contaminated milk powder. *Pediatrics*, 6, pp: 1099-1102.
- Zhu, H. y Kannan, K. (2019). Occurrence of melamine and its derivatives in breast milk from the united states and its implications for exposure in infants. *Environmental Science & Technology*, 53 (13), pp: 7859-7865.
- Zoller, O., Brüscheweiler, B.J., Magnin, R., Reinhard, H., Rhyn, P., Rupp, H., Zeltner, S. y Felleisen, R. (2016). Natural occurrence of bisphenol F in mustard. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 33, pp: 137-146.

