

**Vol. XII (N° 4 y 5 unificados) -DICIEMBRE DE 2004-**

Alimentos obtenidos a partir de organismos genéticamente modificados (OGM)

Tricotecenos del grupo b en harinas y subproductos

Determinación simultánea de deoxinivalenol, nivalenol y sus derivados acetilados por GC/ECD en cereales y subproductos por GC/ECD en cereales y subproductos

Vigilancia del uso indebido de bromato de potasio en la Argentina

Se disponen modificaciones en prospectos de antidepresivos

Seguimiento intensivo de ensayos clínicos de inhibidores de la Cox 2

MINISTRO DE SALUD Y AMBIENTE  
Dr. Ginés González García

SECRETARIA DE POLÍTICAS,  
REGULACIÓN y RELACIONES  
SANITARIAS  
Dra. Graciela Zulema Rosso

**A N M A T**  
ADMINISTRACIÓN  
NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA

**Dirección Nacional  
Interventor**  
Dr. Manuel R. Limeres

**Subinterventor**  
Dr. Héctor De Leone

**Dirección de Planificación y  
Relaciones Institucionales**  
Dra. Hela G. Beltramini

**Dto. de Relaciones Institucionales y  
Comunicación Social**  
**Servicio de Comunicación Social**  
Dr. Pablo U. Copertari

**Diagramación y textos**  
Lic. Martín De Biase  
Juan José Fontana  
Iván Marcos  
Santiago Terrizzano  
Med. Vet. Laura Donato

**Diseño de portada**  
J. J. F.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723  
Copyright 1995 ANMAT  
Printed in Argentina

# ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA  
DE LA LEGALIDAD DE  
MEDICAMENTOS



**ANMAT  
RESPONDE**

**RESPUESTA  
AL USUARIO  
ADQUIRENTE**

**ANMAT**

**AV.DE MAYO 869, CAP. FED.**



0800-333-1234



4340-0800  
INT.1159



**E-MAIL**  
responde@anmat.gov.ar

CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,  
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:

**Vigilancia Alimentaria:**

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD  
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:

**Farmacovigilancia**

Tel. 4340-0800 internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

**Dirección de Fiscalización Sanitaria**

Tel. 4379-9000

## Alimentos obtenidos a partir de organismos genéticamente modificados (OGM)

**Bioq. Olga Tamasi, Roberta Sammartino, Lic. Daniel Roisinblit, Ing. en Alimentos Natalia Acosta Verrier, Dra. Teresa Velich.**

Instituto Nacional de Alimentos – ANMAT – Ministerio de Salud y Ambiente

### Introducción

El propósito de este artículo es responder, en un lenguaje sencillo, a las inquietudes con respecto a la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Por ese motivo, en este trabajo se procurará:

- \* Definir la biotecnología moderna, y qué son y cómo se desarrollan los organismos vegetales genéticamente modificados (OGM) y los alimentos derivados de ellos.

- \* Analizar cuestiones relacionadas con las principales preocupaciones sobre la salud y la inocuidad de los alimentos derivados de los OGM.

- \* Presentar la normativa argentina por la cual se evalúan los riesgos ambientales y los relacionados con su consumo, y por la cual se aprueba la liberación y comercialización de los OGM.

Este documento no profundiza las temáticas relacionadas con los aspectos sociales, éticos, legales, económicos y ambientales.

Al final del documento, se presenta un glosario de términos para facilitar la comprensión al público en general.

### ¿Qué es la Biotecnología?

La biotecnología tradicional ha sido utilizada por el hombre desde hace tiempo para la producción de alimentos (pan, queso, yogur, etc.) y bebidas fermentadas (vino, cerveza, etc.), y también para el mejoramiento de cultivos y animales domésticos.

En el “Convenio de Diversidad Biológica”, ratificado por la Ley N° 24.375 en 1994, se ha definido a la biotecnología como “toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados, para la *creación o modificación de productos o procesos para usos específicos*”.

El reciente e intenso incremento del conocimiento

en el campo de las ciencias biológicas (bioquímica, biología molecular, genética, etc.) ha complementado las formas tradicionales de la biotecnología con aplicaciones modernas. Hoy en día abarca una gama de técnicas que van desde las prácticas tradicionales de selección genética hasta técnicas de *biotecnología moderna*, basadas en tecnologías de *ADN recombinante*. Es decir, ya no se limita solamente a la modificación genética de organismos vivos.

La *biotecnología moderna* introdujo la modificación genética en los procesos de diversas industrias y sectores. En la industria farmacéutica, para la obtención de antibióticos, vacunas, hormonas y cientos de productos de diagnóstico; en la floricultura, para la obtención de nuevas variedades de flores; en la reparación de ambientes contaminados y en la agricultura, para introducir rasgos de resistencia, en particular a herbicidas e insectos en varios cultivos importantes.

### ¿Qué son los organismos genéticamente modificados (OGM)?

Los organismos vivos almacenan en sus *genes* la información para la síntesis de todas sus estructuras. Los *genes* están organizados en largas moléculas de *ADN*.

La modificación o manipulación genética se realiza mediante técnicas de biología molecular, que consisten en el traslado “*in vitro*” de *genes* o fragmentos de *ADN* (que pueden provenir de cualquier ser vivo), entre organismos de distintas especies. Bajo condiciones normales (“*in vivo*”), las barreras existentes entre las distintas especies impiden el intercambio de *genes*. A los organismos resultantes de la incorporación en forma estable de la “*nueva*” información genética se los llama organismos genéticamente modificados (OGM) u organismos transgénicos.

Una planta genéticamente modificada es, entonces, una planta cuyo *genoma* ha incorporado *genes* de otra especie. Como consecuencia de esta modificación, la planta transgénica muestra una nueva

característica que se manifiesta y transmite a su descendencia.

Es muy importante conocer las funciones de los genes para poder utilizarlos en el diseño de una nueva planta transgénica y, por ello, su uso se limita a los genes de función conocida.

### **¿Cómo se desarrolla un organismo vegetal genéticamente modificado?**

Los sistemas para la transferencia de genes más utilizados son el *Agrobacterium* y la *Biolística*.

Inicialmente, se emplearon *Agrobacterium tumefaciens*, bacterias pertenecientes al género *Agrobacterium*, un agente patógeno vegetal que tiene la capacidad natural de transferir genes a las plantas que infecta (huéspedes).

Estas bacterias ingresan al vegetal a través de una herida, inyectan su material genético al interior de la célula, y una pequeña porción se integra en el genoma de la célula huésped.

Otra forma de transportar el nuevo ADN al interior de las células es mediante una técnica llamada biolística, por la cual los genes se adhieren a pequeñas partículas metálicas, las cuales actúan como balas al ser "disparadas" a alta velocidad sobre un cultivo de células del vegetal a modificar.

El nuevo gen, con las propiedades buscadas, puede ser incorporado a la célula junto con un gen marcador y elementos reguladores de su expresión en la planta. El gen marcador le confiere una propiedad que sirve para identificar y seleccionar las células del cultivo que han incorporado el nuevo gen (por ejemplo resistencia a antibióticos, como la Kanamicina). Las células seleccionadas se utilizan para regenerar las plantas modificadas genéticamente.

Una estrategia para el control de insectos plaga es proveer resistencia a las plantas, incorporando genes de la toxina natural de la bacteria *Bacillus Thuringiensis* (Bt). Esta toxina proteica afecta, entre otras, a ciertas larvas de lepidópteros, una familia de insectos que tienen un aparato bucal masticador y producen graves daños a los cultivos, causando su parálisis y muerte. Cuando la planta (como el maíz Bt, girasol Bt, etc.) posee ese gen produce la toxina y, de esta forma, se protege ante el ataque de los insectos.

### **¿Cuáles son los alimentos derivados de los OGM?**

Una parte de los alimentos producidos mediante el uso de biotecnología moderna pueden ser directamente OGM, o sus derivados que se utilizan en la elaboración de alimentos. Entre los cultivos modificados más difundidos en la Argentina se

encuentra la soja y sus derivados (harinas, lecitina, proteínas, aceite), y el maíz y sus derivados (almidón y aceite). Entre los productos alimenticios elaborados con derivados de OGM pueden encontrarse galletitas, salsas, bebidas de soja, chocolates, patés, barras de cereales, etc..

Los procesos que se utilizan en la industria para la transformación de la materia prima a fin de obtener derivados, en especial los procesos de refinamiento, pueden llevar a la remoción total del material genético y/o las proteínas, ya sea las modificadas como las que naturalmente se encuentran en el alimento. Ello provoca que frecuentemente sea indistinguible si el producto elaborado se originó o no a partir de un OGM.

### **¿Cuáles son los principales temas de preocupación sobre la salud?**

Resulta indiscutible que parte de la preocupación de los consumidores sobre los OGM surge como consecuencia de debates confusos en los cuales, con frecuencia, se aborda la información de manera superficial u orientada a obtener un efecto mediático, más que a un real análisis del potencial impacto de estas tecnologías.

Entre los principales temas de preocupación respecto de la salud humana se encuentra el riesgo de reacciones alérgicas (alergenicidad), la posibilidad de transferencia de genes del organismo transgénico al consumidor, la resistencia a antibióticos, los efectos tóxicos y los efectos a largo plazo sobre la salud. Las alergias a los alimentos son reacciones adversas a un alimento o componente alimentario, normalmente inocuo, que entraña una respuesta anormal del sistema inmunitario a ciertas proteínas. Sus síntomas aparecen entre pocos minutos y unas horas luego de la ingestión del alimento responsable.

Es necesario destacar que casi todos los alérgenos alimentarios son proteínas, y que muchos alimentos de consumo habitual son considerados alérgicos debido a que contienen dichas proteínas en forma natural. El maní, la leche, los huevos, el pescado, los crustáceos, las semillas de soja, el trigo, la cebada la avena, el centeno y las nueces son responsables de más del 90% de las reacciones alérgicas alimentarias moderadas y graves. Sin embargo, en algunos casos, la modificación genética ofrece la oportunidad de reducir o eliminar los alérgenos proteicos que aparecen de forma natural en ciertos alimentos.

También debe considerarse que la inocuidad de los OGM es evaluada en nuestro país en forma previa a

su puesta en el mercado. Si durante la evaluación de aptitud alimentaria se detectara que, con la modificación genética, se transfiere alguna proteína capaz de producir alergia o se detectara algún efecto tóxico, no sería aprobada la salida al mercado de dicho producto.

Por otra parte, la presencia de *ADN* y de proteínas se encuentran en todas las células de los seres vivos y, por lo tanto, la mayoría de los *alimentos* que se consumen contienen naturalmente *ADN* y proteínas (vegetales, carnes, huevos, leche, etc.). Ello implica que, en una dieta normal son ingeridos en cantidades significativas. En lo que respecta a la transferencia de genes del OGM al consumidor, ésta es tan improbable como la que puede producir cualquier alimento que es ingerido. Cuando el hombre y los animales se alimentan de productos naturales, ingieren millones de *genes* de microorganismos, plantas y animales, pero ello no implica que estos *genes* se incorporen a nuestro *genoma*. En el ser humano, la ingesta alimentaria de ácidos nucleicos (*ADN* y *ARN*) es sumamente variable, pero suele encontrarse entre 0,1 y 1 gramo diario. Se considera que el *ADN* incorporado en un alimento genéticamente modificado consumido en la dieta humana representa menos de 1/250.000 de la cantidad total del *ADN* ingerido. En consecuencia, es improbable que se transfieran genes desde los productos vegetales consumidos hacia la flora intestinal o las células humanas (transferencia horizontal).

Los genes marcadores de resistencia a antibióticos (por ejemplo la kanamicina) están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y se ha calculado que un individuo sano, en un ambiente sano, ingiere diariamente 1.200.000 bacterias silvestres resistentes a la kanamicina. Asimismo, la inocuidad de estos marcadores, utilizados actualmente en plantas genéticamente modificadas, ya ha sido evaluada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y no hay pruebas de que supongan un riesgo. En la actualidad, existen múltiples métodos de selección, alternativos a la incorporación de genes de resistencia a antibióticos, que están desplazando su uso.

Además, debe tenerse en cuenta que todavía se conoce poco sobre los efectos a largo plazo de los productos en general, pues existen dificultades para identificarlos específicamente y para aplicar estudios epidemiológicos y modelos de estudio en animales. Los alimentos tradicionales son considerados seguros, debido a su larga historia de uso sin evidencia de efectos adversos, aunque no hayan sido sometidos a estudios de toxicidad y/o alergenicidad. En tanto, con respecto a los organismos genéticamente modificados, las

autoridades de la mayoría de los países consideran que son necesarias evaluaciones específicas, pero hasta el momento no han sido identificados indicios ni efectos adversos en los cultivos aprobados comercialmente, resultando imposible predecirlos a largo plazo. En la actualidad, se acepta mayoritariamente que los OGM no presentan problemas para la salud de los consumidores.

### ¿Se los puede considerar seguros para la salud?

A priori, no puede considerarse que un alimento, por el solo hecho de ser transgénico, deba considerarse perjudicial o ventajoso, dañino o inocuo. Como mencionáramos más arriba, cada organismo genéticamente modificado es analizado con rigor antes de su salida al mercado. La evaluación de la inocuidad de un OGM se sustenta en el concepto de **equivalencia sustancial**, que consiste en determinar similitudes y diferencias entre el alimento nuevo (OGM) y el producto "*homólogo convencional*", ya sea en relación a la presencia de sustancias tóxicas o de nutrientes.

El concepto de equivalencia sustancial ha sido elaborado como método práctico para orientar la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos a partir de un organismo genéticamente modificado. Su aplicación no es un determinante "per se" de seguridad absoluta, sino que sólo intenta establecer si las diferencias introducidas son inocuas. Si las diferencias entre el organismo genéticamente modificado y su homólogo convencional superan a las variaciones naturales, aquéllas deberán ser evaluadas nutricional y toxicológicamente.

### ¿Cuáles son las ventajas potenciales de este tipo de alimentos?

Las ventajas que han presentado los cultivos genéticamente modificados aprobados comercialmente incluyen la reducción en el uso de pesticidas y herbicidas. Los OGM de *primera generación*, son los más difundidos comercialmente hasta el presente, y entre ellos se encuentra la soja *rr* (roundup resistant), resistente al *glifosato*. El primer beneficiario, además de las empresas que producen y comercializan la semilla y el agroquímico, es el productor agrícola, ya que su utilización ha permitido reducir los costos en la producción por disminuir el uso de herbicidas, simplificar las labores del manejo del cultivo y mejorar la *resistencia* a enfermedades y pestes.

Por su parte, en los OGM de *segunda generación*

se pretende mejorar la composición del producto o su valor nutritivo, por medio de la inclusión de vitaminas, atributos medicinales, eliminación de alérgenos naturales, modificación del contenido de proteínas, aceites, etc..

Algunos desarrollos de estos OGM que no se encuentran actualmente en el mercado nacional son:

- maíz y arroz dorado, con precursores de la vitamina A.
- tomates con aumento en el contenido de vitaminas.
- tomates con maduración retardada.
- *alimentos*, como el maní, con alergenicidad reducida o ausente.
- soja con menor cantidad de antinutrientes y alérgenos.
- papas con incremento en el contenido de almidón, que disminuye la absorción de aceite al freírlos.
- trigo con mayor contenido de ácido fólico, que previene la aparición de espina bífida.
- trigo con mayor contenido de fibra para reducir el riesgo de cáncer de colon.

Los OGM de *segunda generación* también pueden ofrecer ventajas a productores y/o a la industria procesadora, a través de variedades desarrolladas para una mayor *tolerancia* a sequías, inundaciones, heladas, salinidad del suelo, metales pesados y otros factores ambientales. También para la producción de edulcorantes alternativos en remolacha, con retardo en el tiempo de maduración, lo que permite aumentar el período de transporte y almacenamiento.

Además, se están desarrollando cultivos para producir sustancias para otras industrias, como las de medicamentos, vacunas, combustibles, aceites, plásticos biodegradables, etcétera.

### **¿Cuál es el marco internacional de evaluación de los riesgos que pueden generar los OGM?**

El Codex Alimentarius es un conjunto de reglas acordadas internacionalmente, que actúan como pauta orientativa para los países, con el fin de garantizar la seguridad y la calidad de los alimentos y promover prácticas equitativas en el comercio internacional, regional, nacional y local.

La Comisión del Codex Alimentarius es un organismo intergubernamental que realiza las propuestas a través de comités, junto con los gobiernos de sus Estados Miembros, y las pautas acordadas actúan como estándares para garantizar la seguridad y calidad de los alimentos en los diversos países. El

Codex promueve la coordinación de los trabajos sobre normas alimentarias impulsados por organizaciones internacionales, y sus comités contribuyen a asegurar que la labor de la Comisión responda a los intereses regionales. Por ello, cada país miembro tiene su representación, inclusive la Argentina, que cuenta además con un Comité Nacional del Codex Alimentarius.

Allí participan los organismos del Estado y representantes del sector privado (puede encontrarse información más detallada en el sitio web: [codexalimentarius.net](http://codexalimentarius.net)).

Desde 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS), conjuntamente con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), realizan consultas mixtas con expertos para evaluar la inocuidad de los *alimentos* obtenidos por medios biotecnológicos y formular recomendaciones prácticas y concretas para la evaluación de la inocuidad de estos alimentos.

### **¿Cómo se evalúan y regulan los OGM en la Argentina?**

Los OGM están sujetos a diversos tipos de regulaciones, desde la etapa de experimentación hasta los efectos sobre su consumo. Dichas regulaciones apuntan a minimizar los riesgos sanitarios y ambientales que podrían surgir de su uso.

En nuestro país, la institución encargada del control de los OGM para la alimentación y la agricultura es la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos (SAGPyA). La autorización para la liberación comercial de un organismo vegetal genéticamente modificado (OVGM) es otorgada en base a tres dictámenes independientes, elaborados por entes asesores en el ámbito de la SAGPyA, que analizan los aspectos vinculados al medio ambiente, la salud pública y los mercados internacionales. Los dictámenes se refieren a:

I.- La determinación de que la liberación extensiva del OVGM no generará un impacto sobre el ambiente que difiera significativamente del que produciría el organismo homólogo no genéticamente modificado. Este dictamen es producido por la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA), y la norma que aplica es la Resolución N° 39/2003 de la SAGPyA.

II.- La determinación de la aptitud para consumo humano y animal de los alimentos derivados de OVGM, producida por el Comité Técnico Asesor sobre el uso

de los OGM, que pertenece al Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA). La norma aplicable es la Resolución N° 412/2002 del SENASA.

III.- La determinación de que no se producirá un impacto no deseado en el comercio internacional, producida por la Dirección Nacional de Mercados de la SAGPyA.

Asimismo, el cumplimiento de las medidas de *bioseguridad* de las liberaciones autorizadas es monitoreado in situ por el Instituto Nacional de Semillas (INASE) y el SENASA, quienes pueden ordenar acciones que eviten efectos adversos al ambiente.

Con respecto a la CONABIA, ésta fue creada en 1991 por resolución 124/91, modificada por las resoluciones 669/93, 328/97 y 244/04 de la SAGPyA. Inicialmente estaba conformada por 15 representantes de los sectores público y privado: la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, el Instituto Nacional de Alimentos-ANMAT, el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), dos representantes de la SAGPyA, dos representantes del SENASA, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Universidad de Buenos Aires (UBA), el sector pecuario privado, la Asociación de Semilleros Argentinos (ASA), la Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes (CASAFE), el Foro Argentino de Biotecnología, la Cámara de Productos Veterinarios (CAPROVE) y la Sociedad Argentina de Ecología. Por Resolución 244/04, su conformación ha sido recientemente modificada aumentando a 21 representantes: se incorporaron tres universidades nacionales (Universidad Nacional de Mar del Plata, Universidad Nacional de Quilmes y Universidad Nacional del Comahue); dos institutos nacionales (Instituto Nacional de Semillas -INASE-, Instituto Nacional de Pesca -INIDEP-); dos nuevos representantes del sector privado (por los sectores Agrícola y Pesquero o acuícola), mientras que se elimina el del CASAFE. Además, se redefinen los representantes de la SAGPyA, el Coordinador Técnico de la Oficina de Bioseguridad y el Coordinador General de la Oficina de Biotecnología, quien ejerce la Secretaría Ejecutiva de la CONABIA.

Esta comisión realiza las evaluaciones de todas las solicitudes de liberación de OVGM al ambiente presentadas (con carácter de declaración jurada), conforme a los requerimientos de resolución 39/2003, y recomienda al Secretario de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos sobre la conveniencia de autorizar o no dichas liberaciones.

Las solicitudes de permisos de liberación de OVGM corresponden a dos fases de evaluación:

\* Primera fase: ensayos de experimentación y/o liberación de OGM en invernadero y a campo.

\* Segunda fase: multiplicación comercial, flexibilización (una vez concedida una autorización para liberar al medio puede solicitarse un permiso para producir a escala comercial, en base a la Resolución 39/03), y permisos de comercialización de OGM.

El Comité Técnico Asesor sobre uso de los OGM del SENASA -creado por Resolución 1265/1999 de la SAGPyA-, está conformado por representantes del sector público, el sector privado (incluyendo productores, transformadores y distribuidores), y por representantes de instituciones científicas y académicas. El sistema de evaluación de este Comité se basa en la información aportada por el solicitante en la declaración de inocuidad de los alimentos, analizando cada uno de los eventos de transformación (es decir, cada modificación genética presentada en los OGM). La evaluación exhaustiva, mediante la aplicación de un sistema llamado análisis de riesgo, basado en el concepto de equivalencia sustancial, tiene en cuenta los aspectos toxicológicos y nutricionales de los OGM y los alimentos derivados, para determinar su aptitud alimentaria. Según la Resolución 412/02 del SENASA, esta evaluación analiza:

\* Productos de expresión: caracterización y concentración.

\* Características nutricionales: composición, efectos nutricionales asociados con la modificación genética, alteración de las propiedades nutricionales, o cualquier efecto no deseado que pudiera producirse por la inserción genética

\* Efectos directos sobre la salud: identificación de sustancias tóxicas, componentes específicos con sospecha de tener propiedades tóxicas, tendencias a provocar una reacción alérgica (alergenicidad).

\* Aptitud alimentaria del OGM y/o sus derivados comestibles.

Las regulaciones se sustentan en las actividades de organismos internacionales como la OMS, la FAO y el Codex Alimentarius, entre otros.

La Dirección Nacional de Mercados Agroalimentarios dictamina sobre la conveniencia de comercializar el material genéticamente modificado, con relación a su impacto potencial en los mercados de exportación. También es responsable de la elaboración

y ejecución de las políticas nacionales en materias de negociación comercial y sanitaria, y coordina el punto focal del Codex Alimentarius de Argentina y varios comités técnicos. Entre éstos se encuentra el Comité Permanente de Alimentos Derivados de la Biotecnología Moderna.

**¿Cuál es la Normativa vigente en materia de regulación de los OGM?**

El marco regulatorio para los organismos vegetales genéticamente modificados comprende Resoluciones emitidas por la SAGPyA, en concordancia con la normativa agropecuaria preexistente en materia de protección vegetal (Decreto-Ley de Defensa Sanitaria de la producción Agrícola N° 6704/66 y sus modificaciones), de semillas y creaciones fitogenéticas (Ley 20247/73 y su decreto reglamentario) y de sanidad animal. Dichas normas son las siguientes:

\* Resolución 244/2004 de la SAGPyA: “Créase la Oficina de Biotecnología, modifícase la conformación de la CONABIA” (deroga las resoluciones 219/01 y 362/03 y modifica la resolución 328/97 y 124/91).

\* Resolución 57/2003 de la SAGPyA: “Apruébanse los requisitos y formularios de solicitud para la gestión de autorización para Proyectos de Experimentación y/o Liberación al Medio de Organismos Animales Genéticamente Modificados”.

\* Resolución 39/03 de la SAGPyA: “Régimen para la liberación al medio de organismos vegetales genéticamente modificados (OVGM)”. Deroga las Resoluciones 289/1997 y 131/1998 de la SAGPyA.

\* Resolución 412/2002 del SENASA: “Fundamentos y Criterios para la Evaluación de Alimentos derivados de Organismos Genéticamente Modificados” y “Requisitos y Normas de Procedimiento para la Evaluación de la Aptitud Alimentaria Humana y Animal de los Alimentos derivados de Organismos Genéticamente Modificados”.

\* Resolución 511/98 de la SAGPyA: “Requisitos y criterios a los que se sujetarán las solicitudes de autorización para uso alimentario de organismos genéticamente modificados”.

\* Resolución 226/97 de la SAGPyA: “Reglaméntanse las condiciones experimentales para la liberación al medio de organismos vegetales genéticamente modificados”.

**¿Qué organismos vegetales genéticamente modificados se comercializan actualmente en la Argentina?**

En la Argentina han sido aprobados por la SAGPyA, para su comercialización, los siguientes cultivos:

CULTIVO APROBADO	EMPRESA SOLICITANTE
Soja RR (tolerante al <i>glifosato</i> )	Nidera
Maíz Bt (resistente a lepidópteros)	Monsanto, Novartis, Ciba-Geigy
Maíz LI (tolerante al <i>glufosinato de amonio</i> )	AgrEvo
Algodón Bt (resistente a lepidópteros)	Monsanto
Algodón (tolerante al <i>glifosato</i> )	Monsanto

**¿Qué vegetales transgénicos se cultivan en otras partes del mundo?**

Además de los autorizados en la Argentina, en algunos países han sido aprobados, entre otros, los siguientes cultivos:

- Soja con alto contenido de ácido oleico.
- Soja resistente a *Glufosinato*.
- Canola (Colza incrementada en ácido láurico).
- Canola tolerante a *Glifosato*.
- Canola tolerante a *Glufosinato*.

- Maíz resistente al taladro y al glifosato.
- Tomate de maduración lenta.
- Tomate resistente a virus.
- Papa resistente a virus.
- Calabaza resistente a virus.
- Papaya resistente a virus.
- Colza tolerante a *Glifosato*.
- Papa tolerante a *Glifosato*.
- Remolacha tolerante a *Glifosato*.
- Calabaza tolerante a *Glifosato*.
- Clavel modificado en el color

## Bibliografía consultada

\* FAO/OMS. *Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal genéticamente modificados*. Informe de una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos, junio de 2000.

\* Alinorm 3/34. Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. Comisión del Convenio sobre Diversidad Biológica.

\* Ley N° 24.375. "Apruébase el Convenio sobre la Diversidad Biológica". Sancionada 7 de setiembre de 1994. República Argentina.

\* Codex Alimentarius. Informe de la Tercera Reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Yokohama, Japón, marzo de 2002.

\* OPS/OMS. Informe de la Reunión Regional sobre Alimentos genéticamente modificados. 13ª Reunión Interamericana a nivel Ministerial en Salud y Agricultura RIMS13/INF/1 2003.

\* Trigo Eduardo; Chudnovsky, Daniel; Cap, Eugenio; López, Andrés. "Los transgénicos en la agricultura argentina". Edición Libros del Zorzal. Argentina, 2002.

\* Bruce Alberts et al. "Biología Molecular de la Célula". Segunda edición. Ediciones Omega 1992.

## Glosario de Términos

- **Ácidos nucleicos:** moléculas orgánicas de nucleótidos que se asocian formando grandes polímeros lineales conocidos como polinucleótidos. Existen dos tipos principales de ácidos nucleicos que se diferencian en el tipo de azúcar en su esqueleto: los que se basan en el azúcar *ribosa* reciben el nombre de *ácidos ribonucleicos (ARN)* y los que se basan en la *desoxirribosa* se denominan *ácidos desoxirribonucleicos (ADN)*. Las moléculas de *ARN* y *ADN* se encuentran entre los constituyentes más importantes de los organismos vivos y están construidas a partir de cuatro tipos de nucleótidos cada una. La secuencia de las bases de un polímero de *ADN* o *ARN* representa la información genética de la célula y constituye la base de toda herencia y la evolución.

- **ADN:** son las siglas de *ácido desoxirribonucleico*, un polinucleótido formado por una cadena de cuatro nucleótidos con las bases timina (T), adenina (A), citosina (C) y guanina (G). La información genética se halla en la secuencia lineal de nucleótidos del ADN. Cada molécula consiste en una doble hélice formada a partir de dos hebras complementarias de nucleótidos. En las células eucariotas, el material genético está empaquetado de maneras complejas, formando cromosomas que están situados en un núcleo rodeado por una doble membrana

de ácidos grasos. El material genético interviene en dos pasos cruciales de la expresión génica: (1) el copiado de las secuencias del ADN a secuencias del ARN (transcripción del ADN) y (2) la utilización de estas secuencias del ARN para dirigir la síntesis de proteínas específicas (traducción del ARN).

- **ADN recombinante:** es el gen o fragmento de ADN, producto de cortar y recombinar genes o fragmentos de ADN de diferentes fuentes como medio para el aislamiento de genes o para alterar su estructura o función.

- **ARN:** son las siglas de *ácido ribonucleico*, un polinucleótido formado por una cadena de cuatro nucleótidos con las bases uracilo (U), adenina (A), citosina (C) y guanina (G). Una molécula de ARN contiene la información genética en forma de código (código genético) de una proteína determinada y dirige su síntesis.

- **Agente patógeno:** microorganismo que provoca una enfermedad.

- **Agrobacterium Tumefaciens:** bacterias pertenecientes al género *Agrobacterium*, un *agente patógeno vegetal* que tiene la capacidad natural de transferir genes a las plantas que infecta (huésped), inyectando su plásmido Ti (tumor induction). Éste codifica una serie de genes involucrados en la regulación del crecimiento vegetal, provocando que las células vegetales infectadas crezcan sin control. Reemplazando los genes que desregulan el crecimiento de la planta por los genes que se desea incorporar por medio de técnicas de ADN recombinante, el plásmido se utiliza como herramienta para la producción de organismos vegetales transgénicos.

- **Alergénicos:** son sustancias que causan una reacción alérgica o alergenidad.

- **Alimento:** toda sustancia o mezcla de sustancias naturales o elaboradas que, ingeridas por el hombre, aporten a su organismo los materiales y la energía necesarios para el desarrollo de sus procesos biológicos.

La designación «*alimento*» incluye además las sustancias o mezclas de sustancias que se ingieren por hábito, costumbres, o como coadyuvantes, tengan o no valor nutritivo.

- **Bioseguridad:** políticas y procedimientos adoptados para garantizar la segura aplicación de la biotecnología en salud y ambiente (se aplica principalmente al uso seguro de organismos transgénicos).

- **Biotecnología Moderna:** es el término utilizado para la aplicación de la biotecnología cuando involucra técnicas de ADN recombinante. El Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología la define de este modo: (I) técnicas in vitro de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos, o (II) la fusión de células más allá de la familia taxonómica,

que superan las barreras fisiológicas naturales de la reproducción o la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional.

- **Bt *Bacillus Thuringiensis***: bacteria que genera una toxina proteica que infecta larvas de lepidópteros y causa su parálisis o muerte vía septicemia general. La toxina es ampliamente utilizada como insecticida.

- **Cultivo de células vegetales**: comprende el mantenimiento del material vegetal, ya sean plantas enteras, órganos o células específicas, en condiciones de esterilidad y en presencia de nutrientes. El cultivo de células y tejidos vegetales permite, a pequeña escala, una multiplicación rápida de las plantas que se propagan vegetativamente (y no por semillas), en comparación con las condiciones in vivo. También permite limpiar el material de inicio infectado con virus. Otro uso es la conservación de recursos genéticos de las plantas, en un entorno menos vulnerable que los campos de cultivo. Finalmente, los tejidos vegetales obtenidos in vitro pueden ser usados para transferir los rasgos útiles de sus parientes silvestres, mediante técnicas de biología molecular a las variedades de cultivo cruzado.

- **Digestibilidad**: en los procesos digestivos se degradan las moléculas de lípidos, proteínas, hidratos de carbono, células, al igual que el ADN que consumimos.

- **Especie**: es el conjunto de organismos con características similares que pueden cruzarse entre ellos.

- **Genes**: unidades estructurales y funcionales de la herencia, transmitidas de padres a hijos a través de los gametos. Constituyen la base física de la herencia que es responsable de la aparición de un determinado carácter, ya sea físico, bioquímico o de comportamiento y que se transmite de generación en generación. Molecularmente, un *gen* es un fragmento de ADN que contiene información para la síntesis de una cadena polipeptídica (proteína).

- **Genes marcadores**: son utilizados para seleccionar el OGM, diferenciándolo de los organismos que no han sido modificados, a partir de la presencia o ausencia de actividades específicas relacionada con el gen marcador. Si el gen marcador confiere resistencia a un antibiótico, éste será utilizado para seleccionar las células resistentes que han incorporado el transgén.

- **Genoma vegetal**: conjunto de genes (nuclear y citoplasmático) de un organismo. El genoma de una planta puede contener 25 mil genes, mientras que el genoma humano puede contener hasta 100 mil genes.

- **Glifosato**: producto químico herbicida, utilizado en los cultivos para el control de malezas. Interfiere con una enzima de la planta que participa en la síntesis de tres aminoácidos aromáticos que son necesarios para sintetizar sus proteínas. Las plantas transgénicas resistentes a glifosato, (plantas rr, por el nombre comercial

del glifosato roundup ready), como la soja, colza, papa, remolacha, calabaza, maíz, etc., tienen en su genoma una copia de la enzima proveniente de *Agrobacterium*, que resiste la acción del glifosato y pueden sobrevivir a la acción del herbicida.

- **Glufosinato de amonio**: es un herbicida utilizado ampliamente a nivel mundial para el control de malezas en espacios verdes, plantaciones frutales y áreas comunes, dada su característica de ser un herbicida total no selectivo. Su modo de acción es completamente diferente a los herbicidas presentes en el mercado, ya que actúa inhibiendo la acción de una enzima denominada glutamino-sintetasa. Ésta cumple una importante función, que es la de catalizar la reacción en la que se produce glutamato, a partir de ácido glutámico y amoníaco proveniente de las diferentes reacciones de fotosíntesis y respiración. Sin la actividad de esta enzima, la reacción no se produce y, como consecuencia de ello, se acumula amoníaco en la célula vegetal, produciéndose de este modo una intoxicación que conduce a la muerte de la célula, de los tejidos y, posteriormente, de la planta.

- **Homólogo convencional o contraparte**: se entiende con esta denominación al organismo no modificado, o aquél más semejante al OGM, para el cual existe una experiencia que ha establecido su inocuidad sobre la base de su uso común como alimento.

- La **Incorporación en forma estable** de la "nueva" información genética en un OGM, es decir el nuevo gen, se comporta y se transmite a la descendencia como uno más de los genes de la planta. Como consecuencia de esta modificación, la planta transgénica muestra una nueva característica.

- **Ingrediente alimentario**: es toda sustancia, incluidos los aditivos alimentarios, que se emplea en la fabricación o preparación de alimentos y que está presente en el producto final en su forma original o modificada.

- **"In vitro"**: expresión latina que significa "en vidrio". Las tecnologías "in vitro" separan partes de organismos vivos en depósitos cerrados para manipular y mantener este material. Muchas aplicaciones conocidas y relativamente antiguas pertenecen a esta categoría, entre ellas, el cultivo de células y de tejidos vegetales, la manipulación de genes o fragmentos de ADN, etc..

- **"In vivo"**: expresión latina que hace referencia a las condiciones normales que ocurren con los organismos vivos o en la naturaleza.

- **Resistencia o tolerancia**: característica de un organismo, por el cual es capaz de protegerse a sí mismo de los efectos de un organismo patógeno, de una plaga o de una sustancia particular.

- **Toxina**: veneno que suele tener una procedencia biológica.

## TRICOTECENOS DEL GRUPO B EN HARINAS Y SUBPRODUCTOS

Lic. S. Ruarte; Bioq. V. Vigliani; Lic. A. Garbini; Bioq. M. C. Moirano; Bioq. S. Gandía; Dr. M. De Nicola.

Instituto Nacional de Alimentos – ANMAT – Ministerio de Salud y Ambiente

### RESUMEN

Las micotoxinas son productos naturales generados por hongos, que originan una respuesta tóxica en los seres vivos. Uno de los grupos de micotoxinas más importantes son los tricotecenos, los cuales pueden encontrarse como contaminantes naturales en los cereales (maíz y subproductos, cebada, sorgo, avena, trigo y subproductos, arroz, centeno y mijo).

El objetivo del presente estudio es determinar el nivel de contaminación con tricotecenos del grupo B en productos de consumo masivo. Para ello, se analizaron 135 muestras de harinas y subproductos recibidas durante el año 2003 y el primer semestre del 2004, entre los que se encuentran pastas, sopas deshidratadas, galletitas dulces y saladas, panes y cereales de desayuno de origen nacional e importado. Los resultados obtenidos demuestran que nuestra población, al igual que en otras partes del mundo, se encuentra expuesta a elevados niveles de tricotecenos del grupo B, con potenciales consecuencias para la salud humana y animal.

Para realizar el estudio, las toxinas fueron extraídas con acetonitrilo - agua (3+1), la grasa fue extraída con n-hexano y el extracto fue purificado utilizando columnas de florisil. Los eluatos fueron derivatizados y analizados por cromatografía gaseosa con detector de captura de electrones.

**Palabras claves:** tricotecenos, trigo, maíz, micotoxinas.

### INTRODUCCIÓN

Las micotoxinas son productos naturales generados por hongos, que originan una respuesta tóxica en los seres vivos. Los cereales, frutos secos, frutas y derivados son los alimentos en los que más frecuentemente se encuentran estas toxinas (1), lo que resulta particularmente peligroso para los seres humanos y animales.

Uno de los grupos de micotoxinas más importantes son los tricotecenos. Estos sesquiterpenoides tetracíclicos son metabolitos

secundarios de *Fusarium*, *Stachybotrys*, *Myrothecium*, *Trichothecium* y otros géneros fúngicos. Pueden encontrarse como contaminantes naturales en los cereales (maíz, y subproductos, cebada, sorgo, avena, trigo y subproductos, arroz, centeno y mijo) y son conocidos como compuestos inmunosupresores e inhibidores de la síntesis de proteínas. Entre los síntomas que provocan pueden destacarse irritación dérmica, náuseas, vómitos, diarrea y leucopenia tóxica alimentaria, siendo los principales las alteraciones digestivas.

Los tricotecenos se dividen en dos categorías: macro cíclicas y no-macro cíclicas. A su vez, este último grupo se divide en dos grupos:

- Grupo A: T-2, HT-2, tetraol, neosolaniol, diacetoxiscirpenol (DAS) entre otros;
- Grupo B: deoxinivalenol o vomitoxina (DON), nivalenol (NIV), fusarenon-X (FX), 3 acetil deoxinivalenol (3-Ac-DON).

La ocurrencia mundial de deoxinivalenol (DON) y nivalenol (NIV) en cereales y alimentos para animales constituye un potencial problema sanitario. Por ello, el objetivo del presente estudio fue determinar el nivel de contaminación en productos de consumo masivo con tricotecenos del grupo B.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Muestras

Durante el año 2003 y el primer semestre del 2004, se analizaron 135 muestras de harinas y subproductos, entre los que se encuentran pastas (con y sin relleno), sopas deshidratadas con fideos soperos, galletitas dulces y saladas (con o sin relleno), panes y cereales de desayuno. En todos los grupos se incluyeron productos de origen nacional e importado. Se tomaron submuestras de 200 g., las cuales fueron reservadas para su análisis.

#### Extracción

Se extrajeron submuestras (10 g.) de muestra finamente molida con 40 ml. de una solución de acetonitrilo + agua (3+1), durante 30 min con agitación

constante (2). El extracto fue filtrado con papel de filtro Whatman N° 1 (o similar). Se trasvasaron 20 ml. del filtrado a una ampolla de decantación y se realizó la extracción de la grasa utilizando n-hexano, recogiendo la capa inferior y llevándola a sequedad en evaporador rotatorio con vacío a 60°C.

El residuo fue resuspendido en 20 ml. de metanol + cloroformo (2+18) con sonicación y una alícuota (10 ml.) de esta solución purificada en columna de florisil. Una vez eluida la muestra, se lavó la columna con 20 ml. de una solución de cloroformo + metanol (9+1). Todos los eluatos recogidos (30ml.) fueron llevados a sequedad utilizando evaporador rotatorio con vacío a 60°C.

#### **Análisis de las micotoxinas**

Una alícuota del extracto (500 ul) fue evaporada bajo corriente de nitrógeno, derivatizada utilizando el reactivo sililante Sylon BTZ (50 ul) (TMSI, BSA y TMCS (3:3:2), TMSI: N-trimetilsililimidazol, BSA: N,O-bis (trimetilsilil) acetamida, TMCS: trimetilclorosilano), diluida con n-hexano a un volumen apropiado y analizada por cromatografía gaseosa con detector de captura de electrones (4).

#### **Condiciones cromatográficas**

Se utilizó un cromatógrafo gaseoso equipado con detector de captura de electrones, columna HP-608 (30mx530umx0.50um), modo splitless.

#### **Especificaciones**

- Temperatura de inyector: 250°C;
- Temperatura inicial: 70°C durante 3 minutos, 30°C/minuto hasta 220°C durante 14min, postrun 5minutos a 250°C;
- Gas carrier helio a un flujo de 4.8ml/minuto;
- Gas de makeup: nitrógeno a un flujo de 60.0ml/minuto;
- El tiempo de corrida es de 22 minutos (cromatograma de testigos).

#### **Preparación de las soluciones de trabajo**

Se diluyeron standards de concentración conocida de DON, NIV, FX y 3-Ac-DON en metanol. A partir de estas soluciones se prepararon soluciones standard de trabajo, tomando alícuotas para obtener concentraciones de 0.02, 0.03, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 y 1.2 ng/ml. de cada uno de ellos.

Todos los solventes utilizados en el análisis fueron grado pesticida.

## **RESULTADOS**

A partir de las concentraciones halladas, utilizando las curvas de calibración descritas, se encontró en el 100% de las muestras la presencia de DON, en rangos que van de 25 mg/kg. (en pastas importadas) hasta 5000 mg/kg. (en cereales de desayuno). Su precursor, 3-Ac-DON, se encontró en un 10% de las muestras, en concentraciones que van desde 190 mg/kg. (en galletitas) hasta 650 mg/kg. (en harinas).

Asimismo, en el 18% de las muestras fue encontrado NIV, en valores entre 60 y 85 mg/kg. para galletitas y harinas, respectivamente, y 250 mg/kg. para pastas nacionales. Su precursor, FX, fue encontrado en el 24% de las muestras, en un rango de 100 a 1200 mg/kg. (en ambos casos estos valores corresponden a galletitas). (Ver Tabla 1 y Figura 1).

## **DISCUSIÓN**

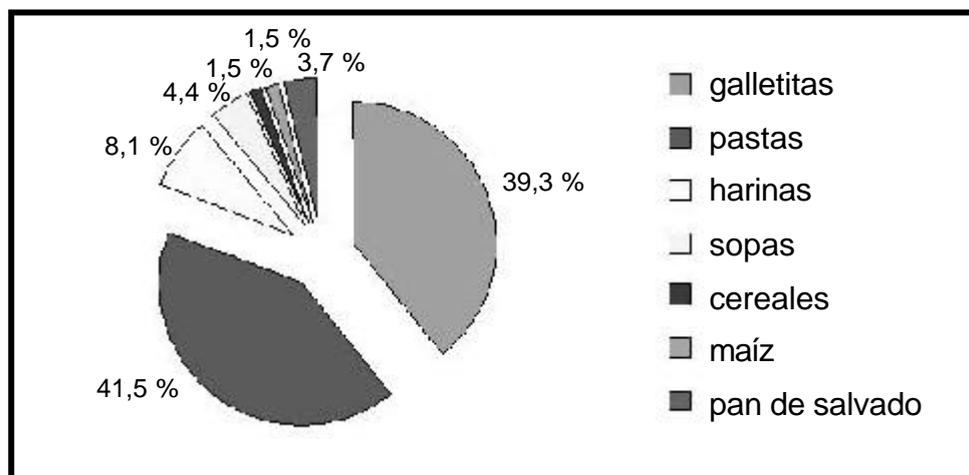
Teniendo en cuenta que la ingesta diaria tolerable de DON, recomendada por el Comité de Expertos de Aditivos Alimentarios y Contaminantes en Alimentos (JECFA)(5), es de 1mg/kg. peso corporal, los resultados demuestran que nuestra población se encuentra, al igual que las de otros países, expuesta a elevados niveles de tricotecenos del grupo B. Ello conlleva potenciales consecuencias para la salud humana y animal.

Por otra parte, los estudios referentes a la toxicidad de NIV, FX y 3-Ac-DON son insuficientes hasta la fecha, y aún no han sido evaluadas por JECFA. Por lo tanto, consideramos necesario continuar con la recolección de datos sobre la exposición a estas micotoxinas.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Sanchis Almenar V., Marín Sillue S., Ramos Girona A.J. (2004) Micotoxinas y seguridad alimentaria. Alim. Nutri Salud Vol 11, N°1 pp 17-23 .
- 2- Tanaka et al (1985) Improved methodology simultaneous detection of trichothecene mycotoxins deoxynivalenol and nivalenol in cereals; Food Add. Contam 2 125-137.
- 3- Tanaka, T. et al (2000) Simultaneous determination of trichothecene mycotoxins and zearalenone in cereals by gas chromatography-mass spectrometry, J. of Chromatography A 1 000-000.
- 4- Trucksess et al (2000) Mycotoxin Protocols FDA Washington DC.
- 5- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Fifty-sixth meeting, Geneva, 6-15 February 2001.

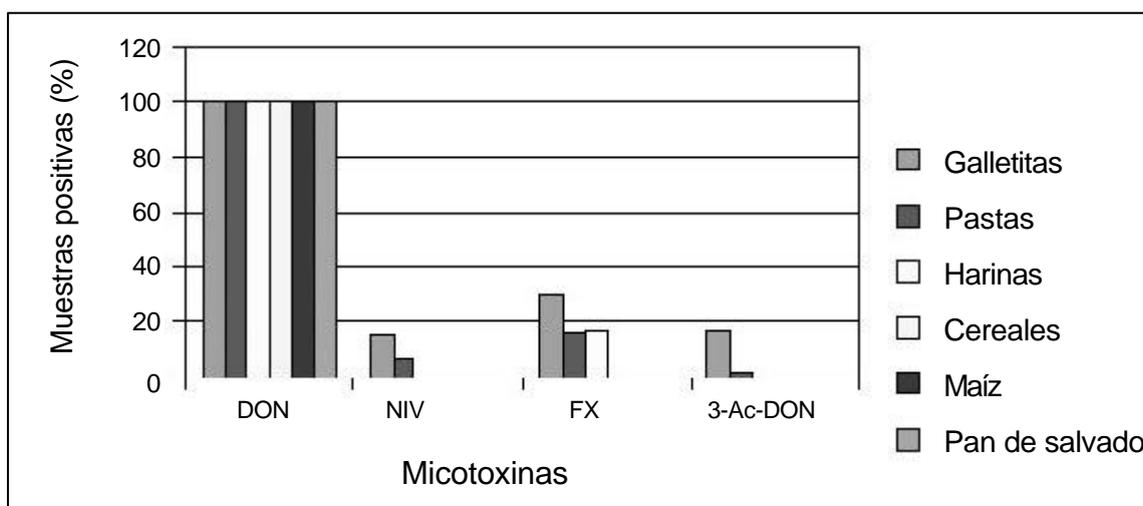
**Tabla 1:** Rangos de concentraciones halladas de DON, NIV, FX y 3-Ac-DON en las muestras analizadas (ug/kg)



**Cuadro N°1:** presencia de cereales TACC como aditivos en productos de consumo habitual

Tipo de muestra	DON	NIV	FX	3-Ac-DON
Galletitas	115 a 2200	ND a 60	120 a 1200	190 a 420
Pastas	20 a 1100	ND a 250	60 a 290	20 a 360
Harinas	400 a 1800	ND a 85	ND	600 a 650
Sopas	ND a 900	ND	ND	ND
Cereales	20 a 5000	ND	ND	20 a 270
Maíz	ND a 60	ND	ND	20 a 400
Pan de salvado	1500	ND	ND	ND

**Figura 2:** Muestras positivas (%) en función de las micotoxinas halladas:



## DETERMINACION SIMULTANEA DE DEOXINIVALENOL, NIVALENOL Y SUS DERIVADOS ACETILADOS POR GC/ECD EN CEREALES Y SUBPRODUCTOS

Lic. S. Ruarte; Bioq. V. Vigliani; Lic. A. Garbini; Bioq. M. C. Moirano; Bioq. S. Gandía; Dr. M. De Nicola.  
Instituto Nacional de Alimentos – ANMAT – Ministerio de Salud y Ambiente

### RESUMEN

Dada la creciente contaminación de cereales con micotoxinas, así como los mayores controles en inocuidad alimentaria, se hace necesario disponer de técnicas accesibles y sensibles para el análisis de dichas toxinas. En este trabajo, se detalla una metodología rápida, sencilla y con bajo consumo de solventes para la determinación simultánea de deoxinivalenol, nivalenol y sus derivados acetilados (FX y 3-Ac-DON) por GC/ECD.

Las toxinas son extraídas de las muestras con acetónitrilo - agua (3+1), la grasa removida con n-hexano y el extracto es purificado en columnas comerciales de florisil. Los eluatos son luego derivatizados por trimetilsililación y posteriormente analizados, utilizando un cromatógrafo gaseoso con detector de captura de electrones ( $^{63}\text{Ni}$ ).

Las recuperaciones obtenidas se encuentran en el rango de 80 a 100%. Asimismo, los límites de detección hallados se encuentran en el orden de 0.020 ng/ $\mu\text{l}$  y los de cuantificación en 0.040 ng/ $\mu\text{l}$ .

**Palabras claves:** tricotecenos, trigo, maíz, micotoxinas.

### INTRODUCCIÓN

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por hongos que ejercen efectos tóxicos sobre los animales y los seres humanos. Dichos efectos sobre la salud animal y humana se conocen como micotoxicosis, cuya gravedad depende de la toxicidad de la micotoxina, del grado de exposición, de la edad y el estado nutricional del individuo, y de los posibles efectos sinérgicos de otros agentes químicos a los que se encuentre expuesto.

Uno de los grupos más importantes de micotoxinas son los tricotecenos, sesquiterpenoides tetracíclicos producidos sobre todo por hongos del género *Fusarium* y otros géneros relacionados. Se los clasifica en 2 categorías:

-Grupo A: T-2, HT-2, tetraol, neosolaniol, diacetoxiscirpenol (DAS) entre otros;

- Grupo B: deoxinivalenol (DON), nivalenol (NIV), fusarenon-X (FX), 3 acetil deoxinivalenol (3-Ac-DON), entre otros, siendo el DON el más importante del grupo, dada su elevada ocurrencia.

El trigo, uno de los cereales más importantes en la dieta de la población argentina, es el que presenta mayor ocurrencia de estas micotoxinas. Entre los principales síntomas que provoca la ingestión de los tricotecenos se destacan alteraciones digestivas, irritación dérmica, náuseas, vómitos, diarrea y leucopenia tóxica alimentaria. Su toxicidad se debe, en gran medida, a su capacidad de inhibir la síntesis proteica.

En consecuencia, la determinación de los niveles de contaminación, no sólo en cereales sino también en sus derivados, es de creciente importancia para nuestro país, tanto por las implicancias en la salud humana como por su influencia en nuestras exportaciones de alimentos.

En este trabajo se detalla una metodología rápida y sencilla para la determinación simultánea de deoxinivalenol, nivalenol y sus derivados acetilados (FX y 3-Ac-DON) por GC/ECD.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Muestras

Se analizaron por duplicado diversas muestras de harinas y subproductos, entre los que se encuentran pastas, sopas deshidratadas, galletitas, panes y cereales de desayuno. En todos los casos, se incluyeron muestras de origen nacional e importado. Una vez recibidas las muestras, éstas fueron molidas en su totalidad y homogeneizadas.; y reservadas submuestras de 200g. para su análisis.

#### Extracción y cleanup

Las muestras para el análisis (10 g.) fueron

extraídas con 40 ml. de una solución de acetonitrilo + agua (3+1), durante 30 minutos, con agitación constante. El extracto fue filtrado con papel de filtro Whatman N° 1 (o similar), y 20 ml. fueron trasvasados a una ampolla de decantación, donde se realizó la extracción de la grasa utilizando n-hexano. Se recogió la capa inferior en matraz y se llevó a sequedad en evaporador rotatorio, con vacío a 60°C.

El residuo fue resuspendido en 20 ml. de una solución de metanol + cloroformo (2+18) por sonicación. Una alícuota (10 ml.) de esta solución fue purificada en columna de florisil, la cual había sido previamente acondicionada con 10 ml. de cloroformo. Tras la elución de la muestra, se lavó la columna con 20 ml. de una solución de cloroformo + metanol (9+1), y todos los eluatos recogidos (30ml) fueron llevados a sequedad utilizando evaporador rotatorio con vacío a 60°C. Finalmente, el extracto fue disuelto en 1 ml. de metanol con sonicación.

#### Derivatización

Una alícuota (500 µl) del extracto metanólico fue transferida a un vial de 2 ml. y evaporada bajo corriente de nitrógeno a 40°C. Luego se agregaron 50 µl del reactivo derivatizante Sylon BZT [TMSI, BSA y TMCS (3:3:2), TMSI: N-trimetilsililimidazol, BSA: N,O-bis(trimetilsilil) acetamida, TMCS: trimetilclorosilano] y se mezcló en un agitador tipo vórtex durante aproximadamente 1 minuto, luego de lo cual se dejó reposar a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregaron 500 µl de n-hexano y 1 ml. de agua bidestilada, se homogeneizó por agitación en vórtex y se dejó reposar hasta lograr separación de las fases. Por último, se transfirieron 200µl de la fase superior a un vial que contenía 1.8ml de n-hexano. La muestra así preparada fue

analizada por GC/ECD.

#### Análisis de las micotoxinas

Se utilizó un cromatógrafo gaseoso Hewlett-Packard 6890 equipado con detector de captura de electrones Hewlett-Packard, columna HP-608 (30 m x 530 mm x 0.50 mm) y automuestreador HP 7673 en modo splitless. Las especificaciones cromatográficas fueron las siguientes:

- Temperatura de inyector: 250°C;
- Temperatura del horno inicial: 70°C durante 3 minutos, 30°C/minuto hasta 220°C durante 14 minutos, post-run 5 minutos a 250°C.
- Gas carrier He, gas de makeup: N<sub>2</sub>.
- Tiempo de corrida: 22 minutos.

#### Preparación de las soluciones de trabajo

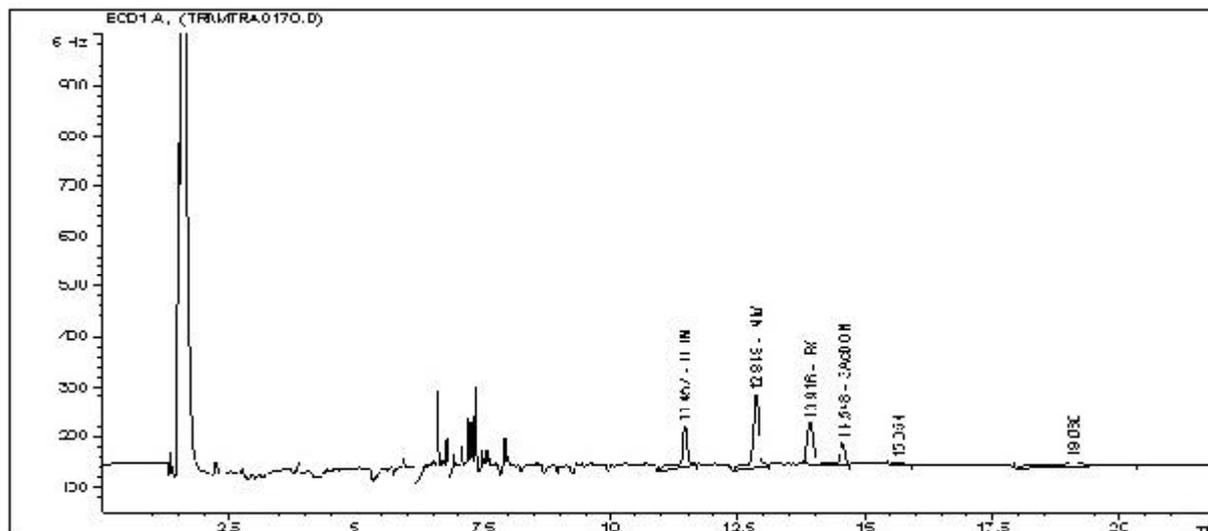
Se prepararon soluciones madre de cada uno de los standards de DON, NIV, FX y 3-Ac-DON (Sigma o similar) en metanol. A partir de estas soluciones se prepararon soluciones standard de trabajo, a fin de obtener concentraciones finales de 0.02, 0.03, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 y 1.2 ng/ml. Alícuotas de éstas fueron derivatizadas y analizadas, según se indica para las muestras.

Todos los solventes utilizados en el análisis fueron grado pesticida.

#### RESULTADOS Y DISCUSION

El análisis de las soluciones de trabajo, y las correspondientes curvas de calibración elaboradas a partir de ellas, demostró que el sistema cromatográfico es lineal en el rango de 0.02 a 0.1 ng/ml para el DON (R: 0.9980) y 0.1 a 1.2 ng/ml para DON (R: 0.9991), NIV (R: 0.9987), FX (R: 0.997) y 3-Ac-DON (R: 0.9987). (Figura 1).

Figura 1: Tiempos de retención de los testigos de DON, NIV, FX y 3-Ac-DON



La repetibilidad obtenida fue aceptable (**RSD: 5%**) así como también la reproducibilidad (**RSD<sub>R</sub>: 10%**), testeado con una solución de DON de 0.180 mg/ml.

Asimismo, a partir de muestras cargadas con 400, 800 y 1600 mg/Kg de las 4 micotoxinas, se obtuvieron recuperaciones promedio en el rango de 80 a 100%.

Por otra parte, los límites de detección (relación señal/ruido 3:1) hallados se encuentran en el orden de

las 0.020 ng/ml, y los límites de cuantificación (relación señal/ruido 6:1) en el orden de 0.040 ng/ml.

Basándonos en los resultados obtenidos, consideramos a este método como una opción a tener en cuenta para el análisis simultáneo de DON, NIV, FX y 3-Ac-DON. Más aún debido a la excelente respuesta del ECD, a su bajo costo y a la simplicidad de su uso frente a un detector de masas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Fifty-sixth meeting, Geneva, 6-15 February 2001.
- 2- Peraica, M., Radic, B., Lulic, A., Pavlovic, M. (2000) Efectos tóxicos de las micotoxinas en el ser humano. Boletín de la Organización Mundial de la Salud N°2, 80-91.
- 3- Tanaka et al (1985). Improved methodology simultaneous detection of trichothecene mycotoxins deoxynivalenol and nivalenol in cereals; Food Add. Contam 2 125-137.
- 4- Tanaka, T. et al (2000) Simultaneous determination of trichothecene mycotoxins and zearalenone in cereals by gas chromatography-mass spectrometry, J. of Chromatography A 1 000-000.
- 5- Trucksess et al (2000) Mycotoxin Protocols FDA Washington DC, Ch 11 Chromatographic methods for trichothecenes by Takumi Yoshizawa.
- 6- Ueno Y (1983). Toxicology of trichothecenes. In: Trichothecenes: chemical, biological and toxicological aspects. Kodansha Ltd, Jpn, 135-195.
- 7- Yoshizawa T., Morooka N (1974) Studies on the toxic substances in the affected cereals. III. Acute toxicity of new trichothecene mycotoxins: deoxynivalenol and its monoacetates. J. Food Hyg Soc Jpn 15, 261-269

## VIGILANCIA DEL USO INDEBIDO DE BROMATO DE POTASIO EN LA ARGENTINA

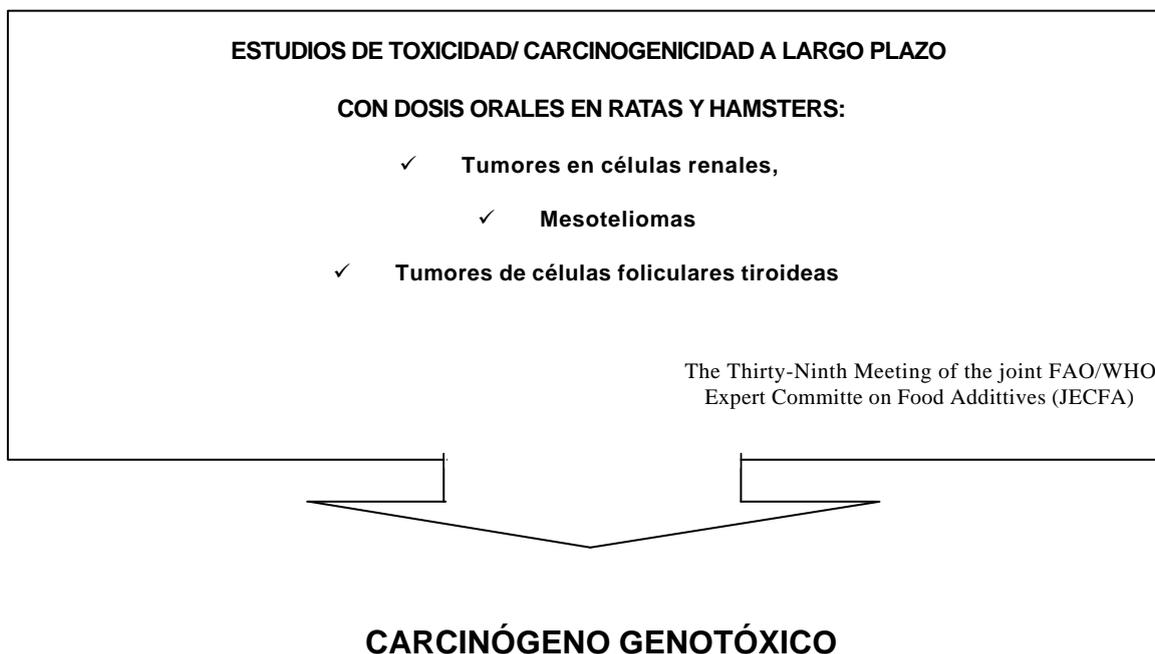
*Dr. Teresa Velich, Dr. Silvia Delfino, Sr. Pablo Tolentinati, Sr. Claudio Di Lorenzo*  
*Instituto Nacional de Alimentos – ANMAT – Ministerio de Salud y Ambiente*

En mayo de 1998, luego de varias prórrogas, el Ministerio de Salud de la Nación prohibió definitivamente en nuestro país el empleo del bromato de potasio como aditivo mejorador de la harina. Hasta entonces, el Código Alimentario Argentino<sup>1</sup> contemplaba dicho uso en el artículo 751, donde se establecía que, en la elaboración del pan, se permitía (sin declaración en el rótulo) la adición de hasta 7,0 g de bromato de sodio o de potasio por cada 100 kg. de harina (5,0 g por bolsa de 70 kg).

Este tipo de aditivo alimentario se utilizaba para mejorar las propiedades funcionales de las harinas destinadas a la panificación. En general, son agentes

oxidantes que actúan sobre los grupos sulfhidrilos de la proteína glutenina, favoreciendo la formación de una red que retiene agua y gas provenientes de la fermentación.

Sin embargo, estudios realizados en animales de laboratorio han demostrado que el bromato de potasio es un mutágeno con potencial para provocar cáncer. Por ese motivo, a partir de la conformación del Mercosur en 1995, y ante la necesidad de armonizar las recomendaciones del Codex Alimentarius<sup>2</sup>, se decidió eliminarlo de la Lista General de Aditivos Mercosur<sup>3</sup>. Dicha prohibición se trasladó posteriormente a nuestro Código Alimentario.



### El proceso hasta la prohibición definitiva

Cuando, en enero de 1995, el Ministerio de Salud decidió eliminar el bromato de potasio de la lista general armonizada de aditivos Mercosur (Resolución MSyAS N° 3/95), la industria panadera solicitó el otorgamiento de un plazo para que el sector pudiera adaptarse paulatinamente a esta normativa. Por ese motivo, la autoridad sanitaria otorgó una serie de prórrogas a la prohibición de uso, hasta que ésta quedó firme el 11/5/98. Durante ese período, la utilización del bromato de potasio debía realizarse a través de "preparaciones formuladas" de harina con este aditivo, a fin de prevenir posibles intoxicaciones alimentarias originadas en su uso inadecuado.

Estas preparaciones debían cumplir con los siguientes requisitos:

- Que el aditivo no superara el 10% de la preparación.
- Que, con el agregado de harinas de otros granos o emulsiones permitidos, presentara un color que las diferenciara de las harinas sin agregado del aditivo.
- Que la rotulación de los envases indicara "preparado con harina y bromato de potasio al ...%" y las instrucciones de preparación.
- Que la capacidad máxima del envase contenedor fuera de 20 kilogramos.

Cuadro N° 2: prórrogas a la eliminación definitiva del uso de bromato de potasio como mejorador de pan<sup>4</sup>.

#### PROHIBICIÓN DEL USO:

- Res. MSyAS N° 3/95: eliminación de uso.
- Res. MSyAS N°26/95: plazo de 2 años; sólo en preparaciones formuladas.
- Res. MSyAS N°563/97: prórroga de 6 meses.
- Res. MSyAS N°966/97: prórroga de 60 días.
- Res. MSyAS N° 190/98: no se otorga nueva prórroga.

#### PUEDE REEMPLAZARSE POR:

- \* Ácido ascórbico
- \* Productos enzimáticos
- \* Azodicarbonamida

### Situación en otros países

En otros países, el marco jurídico acerca del uso del bromato de potasio como aditivo es variable. Por ejemplo, en el Reino Unido fue prohibido desde el 1/4/90, medida que fue confirmada dos años después, luego de la realización de un monitoreo<sup>5</sup>. Sin embargo, existen algunas naciones que todavía lo utilizan, entre las cuales

se encuentran los Estados Unidos, México, Nueva Zelanda y Ecuador. En ocasiones, se presentan allí algunas intoxicaciones agudas, pero no tanto como consecuencia de su uso para la elaboración del pan sino más bien a causa de la confusión de este producto con sal o azúcar.

PERMITIDO	PROHIBIDO
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Estados Unidos</li> <li>· México</li> <li>· Nueva Zelanda</li> <li>· Ecuador</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Países de Europa</li> <li>· Integrantes del Mercosur (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay)</li> <li>· Chile</li> <li>· Bolivia</li> <li>· Panamá</li> <li>· Japón</li> <li>· Canadá</li> <li>· Australia</li> <li>· Perú (prohibido octubre de 2002)</li> <li>· Colombia (prohibido diciembre de 2002)</li> </ul>

### Problemas aparecidos luego de la prohibición

En la Argentina, con el advenimiento de la prohibición definitiva, los problemas parecían haberse superado. Sin embargo, no fue así.

Inicialmente, la metodología de rutina para la vigilancia se basó en la emisión de comunicados periódicos a las Direcciones de Bromatología Provinciales, recordándoles la necesidad de hacer cumplir estrictamente la prohibición. Aquéllos se reiteraban fuera de los plazos programados, cada vez que se detectaba algún caso o brote de intoxicación.

En respuesta a ello, las jurisdicciones bromatológicas del país efectuaban inspecciones y retiraban muestras, a fin de constatar si se estaba

utilizando el aditivo. Para la detección de bromatos, la técnica habitualmente utilizada se basa en su propiedad oxidante en medio ácido. La determinación debe realizarse no sólo en muestras de pan cocido sino también en la masa cruda, pues, en las condiciones de uso anteriormente permitidas, el bromato de potasio se descompone casi en su totalidad durante la cocción, originando bromuros inactivos, no detectables por este ensayo.

Posteriormente, en el año 1999, el Instituto Nacional de Alimentos (INAL) desarrolló un método que utiliza la "fluorescencia de rayos X dispersiva en energías con geometría de reflexión total" (TXRF)<sup>6</sup>. Este método permite detectar niveles de bromo muy por debajo de los valores que se requieren para efectuar la vigilancia del uso indebido de este aditivo.

Cuadro N° 3: métodos para detectar el uso de bromato de potasio

- Identificación de agentes oxidantes. Método AOAC 956.03.  
Fundamento: el yodo liberado en medio ácido por la acción oxidante del bromato sobre el ioduro de potasio, forma un complejo de color azul con el almidón.
  
- Identificación de bromatos y bromuros por el Método de la Fucsina.  
Fundamento: el bromo libre proveniente de la reacción de bromatos y bromuros, se pone de manifiesto por la formación de un compuesto violáceo soluble en cloroformo en presencia de fucsina.
  
- Identificación de bromo en productos panificados por “fluorescencia de rayos X dispersiva en energías con geometría de reflexión total”.  
Fundamento: se realiza la extracción acuosa del bromo y luego se lo determina por TXRF, utilizando cobre como estándar interno.

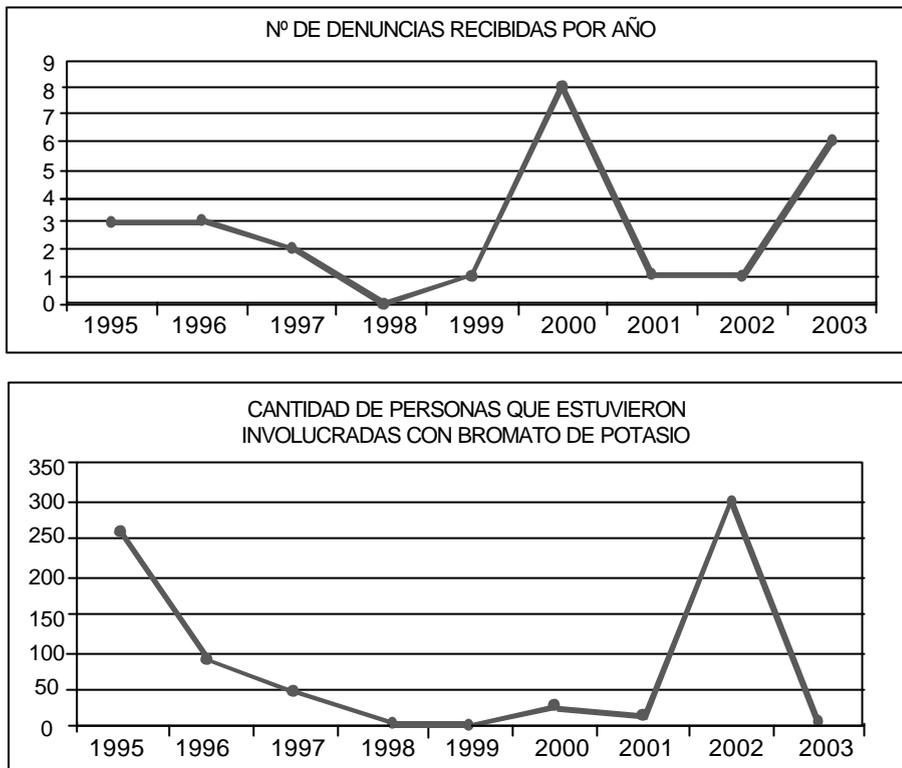
Si bien los monitoreos no arrojaban resultados positivos, la Red de Toxicología continuaba recibiendo casos de intoxicación provocados por la ingestión de bromato de potasio ( $\text{BrO}_3\text{K}$ ), ya fuera por su uso

accidental o intencional. Esta situación indicaba que el aditivo permanecía ilegalmente en el mercado, y que no era posible hallarlo a simple vista porque se encontraba disimulado.

Cuadro N° 4: sintomatología de la intoxicación aguda con bromato de potasio

- SINTOMATOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN  
AGUDA CON BROMATO DE POTASIO**
- Vómitos, diarrea y dolor abdominal.
  
  - Insuficiencia renal aguda.
  
  - Pérdida de la audición irreversible.
  
  - Edema hepático.
- Metahemoglobinemia, hemólisis y trombocitopenia.

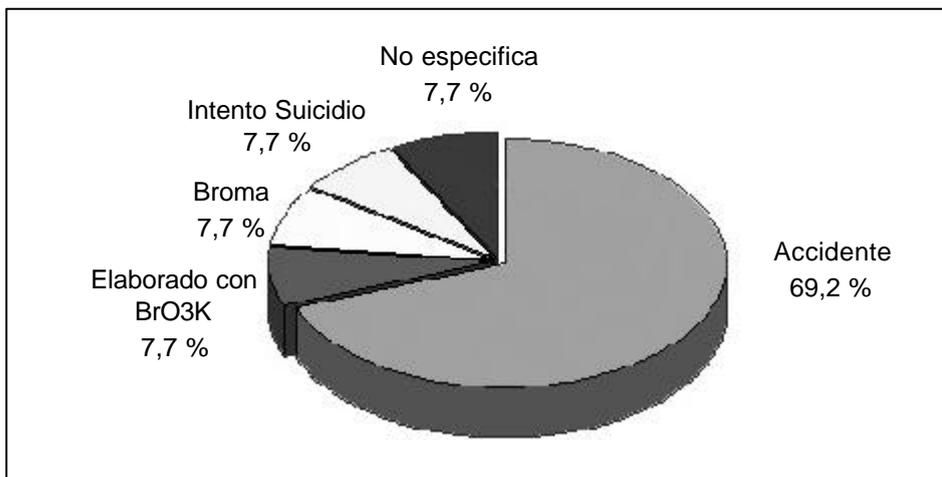
Cuadro N° 5: intoxicaciones notificadas al INAL antes y después de la prohibición del uso de Bromato de Potasio como agente mejorador de harinas.



La creciente crisis económica y la falta de adaptación de los panaderos a otros nuevos productos habrían sido el detonante de esta situación. Ello a pesar de que, en el año 2000, la denuncia de este problema en un programa televisivo de gran audiencia había acaparado

la atención de los consumidores, quienes también colaboraron espontáneamente con la vigilancia, representando una presión adicional para que los panaderos suspendieran el uso de este aditivo.

Cuadro N° 6: Causas de las intoxicaciones por bromato de potasio notificadas al INAL en el periodo 1995-2003



Cuadro N° 7: Provincias donde se detectó el uso indebido de bromato de potasio desde su prohibición.



Cuadro N° 8: vigilancia del uso indebido de bromato de potasio

### VIGILANCIA DEL USO INDEBIDO DE $KBrO_3$ A NIVEL NACIONAL

- Campañas de control, a través de las jurisdicciones bromatológicas del país, para advertir sobre la necesidad del estricto cumplimiento de la normativa: inspecciones y muestreos programados.
- Solicitud de colaboración a la Red de Toxicología, a fin de que notifique casos compatibles con intoxicaciones con bromato de potasio.
- Comunicados a la Federación Argentina de Panaderos.

### Tareas de vigilancia en la actualidad

En base a la experiencia incorporada en la vigilancia del uso indebido de bromato de potasio, el INAL-ANMAT ha decidido priorizar las siguientes tareas:

- Mantenimiento del control de los elaboradores de pan y detección de casos compatibles con intoxicación por bromatos.
- Concientización a los elaboradores acerca de los riesgos que acarrea el uso de este aditivo para la salud de los consumidores.
- Localización de posibles distribuidores clandestinos.

De esta manera, se ha logrado reducir sustancialmente el número de personas afectadas por el uso indebido del bromato de potasio durante el último año.

### Notas

<sup>1</sup> Código Alimentario Argentino. Art. 751 (Dec. 51, 10/7/74).

<sup>2</sup> The Thirty-Ninth Meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Naturally Occurring Toxicants. WHO FOOD ADDITIVES. Series: 30. International Programme of Chemical Safety World Health Organization.

<sup>3</sup> Resoluciones del MsyAS N° 3/95; 26/95; 563/97; 966/97 y 190/98.

<sup>4</sup> Mercosur -GMC- Res. N° 73/93.

<sup>5</sup> MAFF OK. Potassium Bromate in bread, Joint Food Safety and Standards Group, Food surveillance, information sheet N° 2, August 1993.

<sup>6</sup> Determinación de Bromo en Panificación. P. Adelfang, C.P. López, S. Bosso, S. Gandía y C. Benzi. Énfasis N° 4. Abril de 1999.

## SE DISPONEN MODIFICACIONES EN PROSPECTOS DE ANTIDEPRESIVOS

Mediante la Disposición N° 7908/2004, sancionada recientemente, la ANMAT ha decidido que en los prospectos de las especialidades medicinales que contengan los principios activos bupropión, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina o venlafaxina deberán incorporarse una serie de advertencias y/o contraindicaciones. Éstas se encuentran contenidas, según el caso, en los tres anexos de la norma en cuestión.

**La norma, que entrará en vigencia en los primeros días de febrero de 2005,** produce modificaciones con respecto a lo establecido por la Disposición N° 6323/04, que ha quedado derogada. **A continuación, damos a conocer su texto completo.**

### **Disposición N° 7908/04 BUENOS AIRES, 16 DE DICIEMBRE DE 2004**

**VISTO** el Expediente N° 1-0047-0000-016955-04-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, la ley de Medicamentos N° 16.463, el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993), sus normas complementarias y la Disposición ANMAT N° 6323/04;

#### **CONSIDERANDO:**

Que mediante la Disposición ANMAT 6323/04 se estableció que los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contuvieran entre sus principios activos: bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina y venlafaxina, y de aquellos productos que se encontraran en trámite de aprobación (art. 3°, 4° y 5° del decreto 150/92), debían cumplimentar la información contenida en el Anexo I de la aludida Disposición.

Que la Disposición citada en el párrafo precedente se originó como consecuencia de sendos informes del Departamento de Farmacovigilancia y de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines, mediante los que se consideró la necesidad de reformar los prospectos de medicamentos antidepresivos inhibidores de la recaptación de

serotonina (IRS) y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido.

Que recientes resultados de ensayos clínicos sobre datos de seguridad de los IRS y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida sugieren que, el uso de esas drogas en pacientes menores de 18 años de edad, puede estar asociado con cambios conductuales o comportamentales y emocional, incluyendo un riesgo aumentado de ideación suicida y comportamiento automutilante mayor al encontrado con placebo.

Que dicha recomendación ha surgido como consecuencia de haberse detectado la ampliación de efectos adversos al administrarse medicamentos antidepresivos IRS y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido siendo los síntomas los siguientes: agitación, irritabilidad, ansiedad, insomnio, hostilidad, ataque de pánico, acatisia, hipomanía, manía, así como ideación suicida y otros indicadores de conducta suicida potencial, cambios emocionales y de conducta.

Que las agencias regulatorias sanitarias de Gran Bretaña, Australia, Canadá y Estados Unidos recomiendan realizar un monitoreo cuidadoso y cercano de los pacientes cuando se indiquen medicamentos antidepresivos IRS y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido y la incorporación en sus respectivos prospectos de nuevas advertencias generales.

Que los comités de expertos nacionales e internacionales estiman que la contraindicación a menores de 18 años no garantizaría el uso racional de tales grupos farmacológicos, circunstancia que en cambio sí quedaría garantizada con la provisión de advertencias, sugerencias y comentarios tanto a profesionales en el arte de curar, cuidadores y familiares de pacientes que padecen trastornos psiquiátricos.

Que en nuestro país se encuentran en comercialización varios productos conteniendo los grupos farmacológicos que se mencionan con anterioridad, por lo que resulta necesario reevaluar lo recientemente normatizado en cuanto al texto de los prospectos, a los efectos de modificar los ítems Contraindicaciones y Advertencias contenidos en los mismos.

Que la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines ha tomado la intervención de su competencia emitiendo los informes técnicos que han servido de fundamento para la presente Disposición.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 197/02.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:**

**Artículo 1°** - Los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan, entre sus principios activos, antidepresivos del grupo IRS y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida y de aquellos productos que se encuentren en trámite de aprobación (art. 3° y 4° y 5° del decreto 150/92) con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes menores de 18 años, deberán cumplimentar la información contenida en el Anexo I que forma parte integrante de la presente Disposición.

**Artículo 2°** - Los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan entre sus principios activos antidepresivos del grupo IRS y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida y de aquellos productos que se encuentren en trámite de aprobación (art. 3° y 4° y 5° del decreto 150/92) con indicación aprobada a partir de 18 años, deberán cumplimentar la información contenida en el Anexo II que forma parte integrante de la presente Disposición.

**Artículo 3°** - Los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan como principio activo paroxetina, y de aquellos productos con este principio activo que se encuentren en trámite de aprobación (art. 3° y 4° y 5° del decreto 150/92), deberán cumplimentar la información contenida en el Anexo III que forma parte integrante de la presente Disposición.

**Artículo 4°** - Las firmas titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan entre sus principios activos antidepresivos del grupo IRS y otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida y de aquellos productos que se encuentren en trámite de aprobación (art. 3° y 4° y 5° del decreto 150/92), deberán presentar ante esta Administración Nacional anteproyectos de prospectos incorporándoles la

información contenida en los Anexos I, II y III de la presente Disposición, según corresponda, informando en cada caso si la especialidad medicinal de su propiedad se encuentra comercializándose o se comercializará dentro de un plazo de seis (6) meses, contados a partir de la entrada en vigencia de la presente.

**Artículo 5°** — Derógase la Disposición ANMAT N° 6323/04.

**Artículo 6°** — La presente Disposición entrará en vigencia a los treinta (30) días contados a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

**Artículo 7°** — Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL, SAFYBI), Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y al Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) Cumplido, archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

**ANEXO I**

**ADVERTENCIAS:**

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años, tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida, tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la

aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes, en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida, y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

## **ANEXO II**

### **ADVERTENCIAS:**

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos, tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida, tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes, en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida, y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

## **ANEXO III**

### **CONTRAINDICACIONES:**

No debe ser usada en menores de 18 años con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

### **ADVERTENCIAS:**

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos, tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida, tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la

inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes, en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida, y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Ensayos clínicos controlados no han mostrado

eficacia y no pueden sustentar el uso de Paroxetina en niños con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

Paroxetina no está indicada en menores de 18 años.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

## SEGUIMIENTO INTENSIVO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE INHIBIDORES DE LA COX2

A fines de septiembre pasado, la noticia referida al retiro del mercado, en los Estados Unidos de América, de un conocido medicamento que contenía el principio activo Rofecoxib, fue difundida en todo el mundo. En ese momento, en base a distintos informes recibidos, la ANMAT decidió suspender la comercialización de todas las especialidades medicinales que contenían dicha droga, ya fuera sola o asociada.

Recientemente, otras agencias regulatorias y publicaciones internacionales han recomendado la vigilancia específica de todos los productos pertenecientes a la familia de los inhibidores de la COX2, a la que pertenece el Rofecoxib. Por ese motivo, esta Administración Nacional ha resuelto recientemente, mediante la Disposición N° 7905/2004, implementar medidas de seguridad y seguimiento de los pacientes incluidos en ensayos clínicos que involucren drogas de la familia mencionada. A continuación, reproducimos el texto completo de la norma.

### **Disposición N° 7905/04 BUENOS AIRES, 15 DE DICIEMBRE DE 2004**

VISTO el Expediente N° 1-47-8253-04-2 y agregados N° 1-47-8926-04-8, 1-47-8927-04-1, 1- 47-11058-04-7, 1-47-13328-04-2, 1-47- 13336-04-1, 1-47-13619-04-8 y 1-47-14013- 04-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, la Ley de Medicamentos N° 16.463, el Decreto N° 150/92 (t.o. Decreto N° 177/93), sus normas

complementarias, y la Disposición ANMAT 5330/97; y

### **CONSIDERANDO**

Que las referidas actuaciones se originaron como consecuencia de un informe realizado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines- Comisión de Ensayos Clínicos, mediante el que se ha considerado la necesidad de implementar un plan de seguimiento intensivo de eventos cardiovasculares en los Ensayos Clínicos en curso que involucren la utilización de inhibidores de la COX2.

Que el Rofecoxib es una droga analgésica y antiinflamatoria que pertenece a la clase de inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2.

Que la agencia regulatoria de los EE.UU. (F.D.A.) advirtió, mediante un comunicado en los medios masivos de difusión, el retiro voluntario del mercado del laboratorio licenciario del producto VIOXX conteniendo Rofecoxib como principio activo, en todas sus formas farmacéuticas y concentraciones, debido al incremento de efectos adversos cardiovasculares en población expuesta.

Que dicha medida ha surgido como consecuencia del análisis estadístico de varios reportes adversos de Ensayos Clínicos multicéntricos de Fase III y IV.

Que, mediante Disposición N° 5997/04, esta Administración Nacional suspendió la comercialización de las especialidades medicinales que contienen el principio activo ROFECOXIB, como monodroga o asociado.

Que la medida en cuestión comprende a todas las especialidades medicinales que contienen esta droga, en todas sus concentraciones y formas farmacéuticas.

Que otras agencias regulatorias y publicaciones referentes internacionales han recomendado la vigilancia específica de los productos pertenecientes a la familia de los inhibidores de la COX2 en general.

Que, como consecuencia de lo expuesto precedentemente, resulta necesario implementar medidas específicas de seguridad y seguimiento de los pacientes incluidos en Ensayos Clínicos que evalúen dichas drogas.

Que la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines ha tomado la intervención de su competencia, emitiendo el informe técnico que ha servido de fundamento para la presente Disposición.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 197/02.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:

**Artículo 1°** - Establécense los requisitos generales para la incorporación de pacientes a Ensayos Clínicos que involucren la utilización de inhibidores de la COX2 (ciclooxigenasa tipo 2), que constan como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

**Artículo 2°** - Los Patrocinantes de Ensayos Clínicos que involucren inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2) deberán dar cumplimiento a los requisitos establecidos en el artículo 1°, a partir de la entrada en vigencia de la presente Disposición.

**Artículo 3°** - El incumplimiento de lo establecido en la presente Disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en la Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 341/92.

**Artículo 4°** - La presente Disposición entrará en vigencia al día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

**Artículo 5°** - Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL, SAFYBI), a la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y a la COFA. Cumplido, archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

## ANEXO I

Requisitos generales para la incorporación de pacientes a ensayos clínicos con inhibidores de la COX2 (ciclooxigenasa2):

1- No podrán participar de ensayos clínicos con inhibidores COX2 aquellos pacientes que presenten antecedentes de infarto agudo de miocardio, angina de pecho, hipertensión arterial moderada o severa, accidente cerebrovascular en todas sus formas, enfermedad tromboembólica en general y arritmias que requieran tratamiento en general en cualquier momento de sus vidas.

2- No podrán participar de ensayos clínicos con inhibidores de la COX2 aquellos pacientes que presenten alguna anomalía del electrocardiograma y/o evaluación cardiovascular previo al ingreso al estudio.

3- Durante el desarrollo de ensayos clínicos con inhibidores de la COX2 se deberán realizar evaluaciones cardiovasculares a intervalos periódicos y se deberán excluir del estudio a aquellos pacientes que presenten alguna anomalía con respecto al examen cardiovascular basal normal.

4- Se deberá informar a esta administración de los eventos cardiovasculares de los pacientes incorporados a los ensayos clínicos durante el seguimiento del estudio.