

**Prosperidad
para todos**



CONCEPTO CIENTIFICO

PRESENCIA DE MELAMINA EN PREPARADOS LÍQUIDOS PARA LACTANTES

República de Colombia
Instituto Nacional de Salud
Unidad de Evaluación de Riesgos para la Inocuidad de los Alimentos - UERIA

**Prosperidad
para todos**



Libertad y Orden
Ministerio de la Protección Social
República de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



**Prosperidad
para todos**



Libertad y Orden
Ministerio de la Protección Social
República de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

CONCEPTO CIENTIFICO

PRESENCIA DE MELAMINA EN PREPARADOS LÍQUIDOS PARA LACTANTES

Bogotá Diciembre de 2011

**Prosperidad
para todos**



Libertad y Orden
Ministerio de la Protección Social
República de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



Libertad y Orden

MAURICIO SANTAMARÍA SALAMANCA
Ministro de la Protección Social

PAULA XIMENA ACOSTA MÁRQUEZ
Viceministra Técnica

BEATRIZ LONDOÑO SOTO
Viceministra de Salud y Bienestar

JAVIER PARGA COCA
Viceministro de Relaciones Laborales

GERARDO LUBÍN BURGOS BERNAL
Secretario General

LENIS ENRIQUE URQUIJO VELÁSQUEZ
Director General de Salud Pública

**Prosperidad
para todos**



JUAN GONZALO LÓPEZ CASAS
Director General Instituto Nacional de Salud

EDITH OLIVERA MARTINEZ
Secretaria General

MARCELA VARONA URIBE
Subdirectora de Investigación

DIANA XIMENA CORREA LIZARAZO
Coordinadora Unidad de Evaluación de Riesgos para
la Inocuidad de los Alimentos

PROFESIONALES UERIA
Natalia Milena Acosta Amador
Mónica Sofía Cortés Muñoz
Yuly Andrea Gamboa Marín
Jazmín Mercedes Mantilla Pulido
María Pilar Montoya Guevara
John Alexander Vásquez Casallas

REVISOR EXTERNO:
Teresa Pérez Hernández





TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	10
2. PREPARADOS LIQUIDOS	11
3.1. USOS	12
3.1.1. Melamina en revestimientos de empaques.....	12
3.1.2. Productos a base de melamina-formaldehido:.....	13
3.1.2.1. Adhesivos de resinas de melamina-formaldehído	13
3.2. MIGRACIÓN AL ALIMENTO.....	13
3.2.1. Migración de la melamina desde materiales adhesivos	14
3.2.2. Migración de melamina desde empaques de vidrio	14
3.2.3. Métodos analíticos para la melamina y los compuestos relacionados en alimentos.....	14
3.3. Ingesta	15
3.3.1. Ingesta Diaria Admisible (IDA).....	15
3.3.2. Ingesta Diaria Tolerable (IDT).....	15
3.3.3. Nivel Sin Efecto Observable (NOEL)	15
3.4. Cinética de la molécula	15
3.5. Toxicidad	15
3.5.1. Toxicidad aguda.....	16
3.5.2. Toxicidad crónica.....	17
3.5.2.1. Efectos carcinogénicos secundarios.....	18
4. REGLAMENTACIÓN.....	18
4.1. Nacional.....	18
4.2. Internacional	18
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	22

**Prosperidad
para todos**



SIGLAS

EFSA:	Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority)
ENSIN:	Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia
FAO:	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (Food and Agriculture Organization)
FDA:	Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration)
IARC:	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer)
IPCS INCHEM:	Programa Internacional en Seguridad Química (International Programme on Chemical Safety)
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPCS:	Programa Internacional de Seguridad Química (International Programme of Chemical Safety)
MPS:	Ministerio de la Protección Social
NOEL:	Nivel Sin Efecto Observable (No Observed Effect Level)
NTC:	Norma Técnica Colombiana
NTP:	Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos (National Toxicology Program)
PC:	Peso corporal
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PPM:	Parte por millón
UE:	Unión Europea
UERIA:	Unidad de Evaluación de Riesgos para la Inocuidad de los Alimentos

**Prosperidad
para todos**



JUSTIFICACIÓN DEL GESTOR DEL RIESGO

La siguiente es la justificación presentada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA a la UERIA con el fin de abordar mediante un concepto técnico la problemática que a continuación se describe:

“Diferentes eventos de adulteración de alimentos por melamina se han producido a nivel internacional. En los años 2004 y 2007, se reportaron un gran número de casos de muertes por falla renal en perros y gatos en los Estados Unidos de América asociado a la ingesta de comida de mascotas adulterada con melamina y ácido cianúrico que fueron deliberadamente adicionados en uno de los ingredientes (1).

La exposición de niños a fórmulas lácteas adulteradas con melamina y el incremento de casos de cálculos renales y falla renal en niños en China en el año 2008, generaron alertas a nivel mundial sobre la seguridad alimentaria, particularmente en el monitoreo y control de estos productos lácteos para consumo infantil (1). El evento de contaminación de fórmulas lácteas reveló que melamina sola puede causar toxicidad cuando es ingerida en grandes dosis, dosis mayores a las reportadas por algunos estudios preliminares con animales, probablemente porque la melamina combinada con los uratos endógenos conlleva a la formación de cálculos renales, observando proporciones más elevadas de presencia de dichos cálculos en neonatos y lactantes menores de seis meses de edad, que disminuían gradualmente en los lactantes hasta los 36 meses (1).

Por ser un tema de reciente impacto, las autoridades internacionales como el Comité del Codex sobre contaminantes de alimentos, se encuentran en proceso de fijar niveles máximos (NM) para distinguir niveles de adulteración de los niveles básicos, en donde la presencia de melamina no es intencional bajo condiciones normales seguras de fabricación (2).

Los expertos de la Organización Mundial de la Salud OMS, a falta de información suficiente de melamina en seres humanos, revisaron los estudios toxicológicos en animales para obtener un valor de referencia basado en la salud. Se creó una ingesta diaria admisible (IDA) para melamina de 0,2 mg/kg peso corporal/día (2).

En Colombia se han adoptado medidas para prevenir los riesgos a la salud humana por consumo de leche y productos lácteos contaminados con melamina, tales como la Resolución 3675 de 2008

**Prosperidad
para todos**



en la cual se prohíbe el ingreso al país de leche, productos lácteos y de otros productos cuya composición sea a base de leche producidos en la República Popular China contaminados con melamina (3).

Por su parte, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, de conformidad con el literal c) del artículo 79 del Decreto 3075 de 1997 inició la revisión de oficio de los registros sanitarios concedidos a la leche, derivados lácteos y otros productos, cuya composición sea a base de leche, producidos en la República Popular China o por terceros, e intensificó las acciones de inspección, vigilancia y control en conjunto con las Direcciones Territoriales de Salud.

A partir de lo enunciado por la Organización Mundial de la Salud OMS, el INVIMA adoptó temporalmente para Colombia, los valores de Límites Máximos de Residuos LMR que proveen un buen margen de seguridad frente a la exposición dietaria relacionándola con la Ingesta Diaria Admisible (IDA) de melamina de 0,2 mg/kg de peso corporal al día, aplicable a la totalidad de la población de la siguiente manera: 1 mg/kg de melamina para fórmulas infantiles en polvo así como para alimentos complementarios de la leche materna, y 2,5 mg/kg de melamina para otros alimentos (4).

Sin embargo, en la 5ª reunión del Comité Codex sobre contaminantes de los alimentos realizada en la Haya (Países Bajos) en marzo de 2011, se presentó un anteproyecto de niveles máximos para el contenido de melamina en los alimentos específico para preparados líquidos para lactantes. El comité llegó al consenso para proponer un límite máximo de melamina en preparados líquidos para lactantes de NM 0,15 mg/kg con una nota aclaratoria: *“El nivel máximo no se aplica a los preparados líquidos para lactantes de los que se puede demostrar que el nivel de melamina superior a 0,15 sea consecuencia de migración desde materiales de contacto con alimentos, teniendo en cuenta cualquier límite autorizado nacionalmente de migración”* (5).

Colombia, otros países (Nueva Zelanda, Perú) y la Federación Internacional Láctea (FIL) apoyaron la decisión de definir dicho NM, ya que técnicamente en una preparación líquida a partir de un preparado en polvo con un contenido máximo de melamina de 1 mg/kg, generalmente se disolverá aproximadamente en una octava parte (0,125 mg/kg), por lo que el NM de 0,15 mg/kg en preparados líquidos para lactantes son seguros para proteger la salud de los infantes que consumen este alimento. Esta observación está en concordancia con los planteamientos de países como Nueva Zelanda quien señala que un NM de 0,5 mg/kg, podría favorecer el uso de leche en polvo contaminada con melamina, incluso que llegará a tener una concentración mayor a 1 mg/kg.

Tal como lo señaló Nueva Zelanda con antelación en la 5ª reunión del comité de contaminantes realizado en La Haya, *“la tasa de transmisión de melamina desde los envases hacia los alimentos*

**Prosperidad
para todos**



contenidos en los mismos depende del tiempo. Cabe preguntar si es tan larga la duración comercial de los preparados líquidos listos para el consumo para lactantes para que toda posible transmisión aumente el nivel de melamina presente en esos preparados de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg. Si esto es poco probable, la cifra propuesta para este producto no tiene que ser tan elevada como 0,5 mg/kg” (5), por lo cual se considera que el NM de 0,15 mg/kg es el más conveniente a fin de proteger la población infantil que consume los preparados líquidos a los que hace referencia este documento.

Colombia no apoya la excepción que se incluye en la propuesta de LM para melamina en preparados líquidos para lactantes en consideración que la misma favorece el uso de materiales con contenidos de melamina para la preparación de alimentos para infantes. Se comparte la posición de África en el sentido que los preparados para lactantes no deben ser empacados en empaques a base de melamina porque los niños son vulnerables a la presencia de este contaminante, ya que se permitiría la fabricación de los preparados líquidos listos para consumo para lactantes que no cumplirían los preceptos que establece el Codex, en donde los NM deben asegurar que los niveles de contaminantes químicos en los productos alimenticios sean tan bajos como sea posible y nunca superiores a los niveles máximos considerados admisibles/tolerables desde el punto de vista de la salud.

Por lo anterior, es necesario realizar un perfil de riesgo que determine los niveles de melamina a los cuales está expuesta la población infantil por consumo de preparados líquidos para lactantes que se comercializan en nuestro país, con el fin de tomar las medidas pertinentes para la vigilancia y control en dichos productos.

Preguntas a las que deberán tratar de dar respuesta los evaluadores de riesgos

Pregunta 1.

¿Existe presencia de melamina en los preparados líquidos para lactantes que se comercializan en nuestro país?

Pregunta 2.

¿Si la melamina está presente en los preparados líquidos para lactantes, las concentraciones que se encuentran en dicho producto se consideran lo suficientemente altas para representar un peligro para la salud pública?”

**Prosperidad
para todos**



1. INTRODUCCIÓN

Gran parte de las madres pueden amamantar al recién nacido desde la primera hora de vida dando inicio a la lactancia y constituyéndola como la forma de alimentación exclusiva durante los primeros seis meses y hasta aproximadamente los dos años de edad (apoyada por alimentación complementaria apropiada) (6).

A pesar de lo anterior, existen condiciones de salud del recién nacido y de la madre que pueden constituir una razón por la cual se recomendará no amamantar de manera temporal o permanente (7). Estas condiciones de lactantes que no deben recibir leche materna, ni otra leche excepto fórmulas especializadas, incluyen:

- Lactantes con galactosemia clásica, debido a que se necesita una fórmula especial libre de galactosa.
- Recién nacidos que presentan la enfermedad de orina en jarabe de arce: se necesita una fórmula especial libre de leucina, isoleucina y valina.
- Quienes presenten fenilcetonuria debido a que deben consumir una fórmula especial libre de fenilalanina (se permite algo de lactancia materna, con monitorización cuidadosa).

Por otro lado, algunos de los recién nacidos pueden necesitar otros alimentos que complementen la leche materna por cierto tiempo, estas condiciones incluyen:

- Recién nacidos con peso menor a 1500 g (bajo peso al nacer).
- Lactantes con menos de 32 semanas de gestación (prematuros).
- Recién nacidos con riesgo de hipoglicemia (alteración en la adaptación metabólica, o incremento de la demanda de la glucosa)

**Prosperidad
para todos**



2. PREPARADOS LIQUIDOS

Según el *Codex Alimentarius*, los preparados para lactantes (en forma líquida o en polvo) son un sucedáneo de la leche materna especialmente fabricados para satisfacer, por sí solos, las necesidades nutricionales de los lactantes durante los primeros meses de vida hasta la introducción de una alimentación complementaria apropiada. Son productos a base de leche bovina o de otros animales, o de mezclas de ellos, y/o de otros ingredientes que se ha demostrado que son idóneos para la alimentación de los lactantes (8).

Son los únicos productos alimenticios elaborados que satisfacen plenamente las necesidades nutritivas de los lactantes durante los primeros meses de vida hasta la introducción de una alimentación complementaria adecuada. Para proteger la salud de estos lactantes, es necesario garantizar que sean idóneos para ser administrados durante ese período (9).

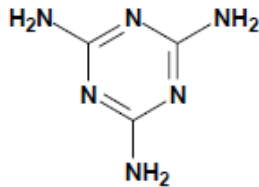
Las recomendaciones del *Codex Alimentarius* incluyen que el producto se envase en recipientes que preserven las cualidades higiénicas, o de otra índole, del alimento y cuando éste se encuentre en forma líquida, estos deben estar herméticamente cerrados. Los recipientes, incluidos los materiales de envasado, sólo serán de sustancias inocuas y adecuadas para el uso a que se destinan (8).

De acuerdo con la industria farmacéutica colombiana importadora de preparados líquidos para lactantes, reconoce a la melamina como un riesgo potencial de inocuidad, por lo cual la monitorea en todas las categorías de productos tanto líquidos como en polvo. Los envases empleados en el país para la distribución de preparados líquidos para lactantes son de vidrio y su tiempo de permanencia en el mercado antes de su consumo es corto (aproximadamente 8 días). Además, según la industria colombiana, los análisis realizados para detectar residuos de melamina en preparados líquidos, como parte de los procesos de control de calidad, no han detectado esta sustancia en concentraciones mayores a 0,05 mg/kg.

3. MELAMINA

Desde el punto de vista químico se denomina melamina a la cianuramida, cianurotriamida, isomelamina, triaminotriazina, 2,4,6 triaminotriazina, triamino-s-triazina, 2,4,6-triamino-1, 3, 5-triazina; a,4,6-s.triazinatriamina; 1,3,5-triazina-2,4,6 (1H, 3H, 5H)-triamina. Su fórmula estructural y molecular es:

**Prosperidad
para todos**



**Figura 1. Estructura de la MELAMINA. Fórmula química: $C_3H_6N_6$
Numero CAS: 108-78-1 Tomado de: IARC, 2011 (10)**

3.1. USOS

La melamina es una sustancia química sintética con una variedad de usos industriales, incluyendo la producción de espumas, productos de limpieza, fertilizantes y plaguicidas, pero no se encuentra de manera natural en los alimentos. Es utilizada también en el curado de la resina en la elaboración de los materiales usados para empaquetar alimentos como plásticos, papel, cartón, adhesivos, empaques, recubrimientos de plástico, utensilios de cocina, revestimientos de protección utilizados en el interior de latas metálicas de comida, entre otros (11).

Puede estar presente en los alimentos como metabolitos y/o productos de degradación de cionmazina, cuando es utilizada como producto fitosanitario (insecticida y acaricida), medicamento veterinario (control de ectoparásitos) y retardante de llamas. Dependiendo del proceso de purificación, la melamina puede contener distintos niveles de sustancias estructuralmente relacionadas con el ácido cianúrico, amelina y amelida (11).

Según la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) es aprobado el uso de la melamina como monómero y como aditivo en plásticos y tiene un límite de migración específico (LME) de 30 mg/kg de alimento (11). En cuanto a la FDA, la melamina se encuentra en la lista de aditivos utilizados en la fabricación de empaques (12).

3.1.1. Melamina en revestimientos de empaques

La melamina y sus derivados como la melamina metilada también se utilizan como sustancias de revestimientos en el interior de latas de comida, las cuales pueden ser barnizadas o al horno (curado). Estos recubrimientos varían entre 5 y 10 mm, por lo que el potencial de migración de los residuos de melamina es bajo (11).

3.1.2. Productos a base de melamina-formaldehído:

La melamina reacciona con el formaldehído para producir un plástico termoestable llamado "melamina" o "Melaware", el cual es utilizado para la elaboración de platos, vasos, tazas y utensilios de cocina (11).

3.1.2.1. Adhesivos de resinas de melamina-formaldehído

Los adhesivos utilizados para el envasado de alimentos pueden contener resinas de melamina modificadas, en bajas concentraciones, esto se debe a la poca cantidad de melamina utilizada y a la presencia de varias capas que impiden el contacto con el alimento (11).

3.2. MIGRACIÓN AL ALIMENTO

La melamina se puede presentar en el alimento por dos vías: a) en una concentración base, debido a la utilización de materiales que contienen esta sustancia, y b) por adulteración del producto o por el uso no autorizado de sustancias (como el plaguicida ciromazina o de fertilizantes,) que se pueden degradar (13).

La información correspondiente a la migración de la melamina a partir de materiales de envasado y empaques de alimentos es muy limitada. Un estudio realizado por Lu *et al.*, (2009), señala que tres de seis muestras de alimentos empacadas con productos elaborados a base de melamina fueron positivas a la presencia de melamina por migración desde los empaques a los alimentos (14). Estas muestras obtuvieron 18ppm (0,18mg/L), lo cual es menor a los límites establecidos por la Unión Europea para la migración de esta sustancia (30mg/kg de alimento), por lo tanto los autores concluyen que esta cantidad no constituye un riesgo para la salud humana (14).

Los productos lácteos, son el grupo de alimentos frecuentemente afectados por la migración de melamina. En un estudio previo, se analizaron varios tipos de productos, como empaques de paletas, vasos de yogurt, empaques de leche fresca y en polvo, evidenciando que la migración fue de 0,18 mg/L. En este estudio Lu *et al.*, afirman que la migración de la melamina desde polipropileno y policarbonato de plástico y de resina de melamina, así como de los paquetes de productos lácteos es insignificante y no debe ser de preocupación para la salud humana (14).

En un estudio realizado por Bradley *et al.*, (2005), en el cual se midieron los niveles de migración de la melamina en 50 muestras de vajillas en venta (15), se determinó la migración en tres exposiciones consecutivas de 2 horas a 70°C en contacto con una solución de 3% de ácido acético (simulando ser el alimento). La migración fue positiva en 43 de las 50 muestras. El nivel de

**Prosperidad
para todos**



melamina en las muestras positivas varió desde 0,019 a 2,5 mg/dm² de productos, cumpliendo con los límites establecidos por la Unión Europea 30mg/Kg (5mg/ dm²) (16).

En otro estudio realizado por Lund y Petersen (2006), a muestras que estuvieron en contacto con una solución de ácido acético al 3% durante 2 horas a 70°C, se detectó migración de la melamina de 0,28 hasta 0,45 mg/dm² (17) en tres de las 19 muestras. En otros ensayos a un periodo de exposición de 30 minutos a 95°C, se pudo evidenciar que la migración fue en forma continua a lo largo de 10 periodos de exposición, lo que sugiere que la migración puede ocurrir durante la vida útil del producto cuando se expone al calor (16). Esto último, fue confirmado por un trabajo realizado por Ishiwata, Inoue y Tanimura (1986), en el cual, se evidenció que una exposición a una solución de ácido acético al 4% a 60°C durante 30 minutos produce un nivel de migración de melamina de 0,08 mg/kg; al utilizar una solución al 4% de ácido acético durante 30 minutos a 95°C, el nivel de migración de melamina alcanzó un máximo de 42,9mg/kg, y este nivel se mantuvo durante siete periodos de exposición y gradualmente se redujo a 24,6 mg/kg después de 20 periodos de exposición. Los niveles más altos de melamina en agua a 95°C fueron de 0,8 mg/L observada después de 20 periodos de exposición (16).

3.2.1. Migración de la melamina desde materiales adhesivos

La FDA estima que la exposición alimentaria a la melamina por su utilización como adhesivos es "prácticamente nula" (18).

3.2.2. Migración de melamina desde empaques de vidrio

La melamina no es un constituyente de envases de vidrio utilizados para el almacenamiento de fórmulas líquidas para infantes, por lo tanto no constituyen un riesgo de migración en este alimento. En cuanto al recubrimiento de la tapa, la EFSA señala que la concentración de migración de ésta a los alimentos está por debajo de 0,5mg/kg, y que esta migración depende de la temperatura (11).

3.2.3. Métodos analíticos para la melamina y los compuestos relacionados en alimentos

La cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem y la cromatografía de gases con espectrometría de masas en tándem son las técnicas recomendados para los análisis confirmatorios de la presencia de melamina y compuestos relacionados, por su especificidad y sensibilidad (11).

3.3. Ingesta

3.3.1. Ingesta Diaria Admisible (IDA)

Según la FAO, la IDA para melamina es de 0,2 mg/kg de peso corporal por día; sin embargo los datos no fueron adecuados para calcular la IDA en compuestos estructuralmente relacionados con la melamina, como amelina y amelida (13).

3.3.2. Ingesta Diaria Tolerable (IDT)

Según la FDA, la IDT es equivalente a 0,63 mg/kgPC/día (18). El valor de IDT de melamina y sus análogos estructurales según la EFSA es menor a 0,5 mg/kgPC/día (13, 19).

No obstante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió recientemente una IDT de 0,2 mg/kgPC/día, valor aplicable a toda la población, incluyendo a los lactantes. Sin embargo, hay incertidumbre sobre el verdadero riesgo para los niños (13).

3.3.3. Nivel Sin Efecto Observable (NOEL)

Según la monografía del Programa Internacional en Seguridad Química (IPCS INCHEM), el NOEL de los estudios de toxicidad es de 63 mg/kg/día y el de los estudios de carcinogenicidad fue alrededor de 126 mg/kg/día (20).

3.4. Cinética de la molécula

- Absorción: la exposición a través de la piel o por inhalación se considera insignificante (20).
- Metabolismo y excreción: la melamina se absorbe rápidamente y se excreta sin metabolizarse por la orina (13).

3.5. Toxicidad

La melamina no presenta toxicidad sistémica, pero es capaz de formar complejos con otras sustancias como el ácido úrico endógeno, formando cristales en el tracto urinario, lo que causa daño o lesión renal (11). En los animales monogástricos, la melamina es absorbida rápidamente y excretada sin metabolizar en la orina. En estudios realizados en animales de experimentación se pudieron observar cálculos vesicales y microcristaluria (13).

3.5.1. Toxicidad aguda

La melamina posee baja toxicidad aguda. La dosis letal 50 (DL₅₀) fue encontrada en ratas macho (3.828 mg/kgPC). Aunque la DL₅₀ fue muy similar en las ratas hembras y machos, fue mayor en las hembras (11) (tabla1).

Tabla 1: Prueba de toxicidad en roedores (vía de administración oral).

Especie	Tratamiento	Efecto
Ratones de 11 semanas de edad	Dieta con 0; 5.000; 10.000; 15.000; 20.000 y 30.000 mg de melamina/kg durante dos semanas	Disminución de peso en animales que recibieron la dosis mayor de 15.000mg/kg. En ratas macho alimentados con 10.000mg/kg y en hembras alimentadas con 20.000mg/kg se encontró cristales en vejiga.
Ratas de 5-6 semanas	Estudio realizado durante 13 semanas; las ratas fueron alimentadas con piensos que contienen 0; 6.000; 9.000; 12.000; 15.000 y 18.000 mg de melamina / kg	Los machos que recibieron la dosis más alta murieron. En todos los grupos de observaron cristales en vejiga
Ratas	Recibieron piensos que contienen 0, 750; 1.500; 3.000; 6.000 y 12.000 mg de melamina /kg	Reducción de la ganancia de peso corporal se observó en los grupos de mayor dosificación. En machos se observó mayor incidencia de cristales en vejiga. Hiperplasia de epitelio en la vejiga en la mayoría de los grupos

Adaptado de EFSA, 2010 (11).

Estudios realizados en animales han demostrado que la exposición a bajos niveles de melamina no produce efectos tóxicos observables. La exposición a altos niveles de melamina, o exposiciones a bajas dosis de melamina junto con otras sustancias químicas, han causado lesiones en el tracto urinario, insuficiencia renal y formación de cálculos renales (21). Este tipo de lesiones y patologías están asociadas a exposición ocupacional.

En el estudio de EFSA en el 2010, se observó que el riñón fue el órgano blanco de toxicidad con melamina, la cual se precipitó en los túbulos renales, pelvis renal y vejiga urinaria de ratas y ratones. Como consecuencia, se presentó hiperplasia y displasia del epitelio vesical. Los efectos de la presión causada por la constricción de los precipitados en los túbulos también conducen a la

dilatación renal y a la formación de tejido fibroso (cicatrices), los cuales se extienden desde la papila a la corteza renal (11).

En estudios realizados por el Centro de Salud Pública de Beijing (China) y el Centro de Beijing para la Prevención y el Control de Enfermedades, se encontraron efectos acumulativos tras la exposición a largo plazo de la melamina (21). Según estos investigadores, a mayor consumo y tiempo de exposición a melamina, mayor será el riesgo a la presentación de nefrolitiasis.

En niños expuestos a niveles de melamina <0,2 mg/kg por día, se encontró un OR (ODSS RATIO) ajustado para nefrolitiasis de 1,7 en los casos con respecto a los controles. El estudio se llevó a cabo en una población de 683 niños con nefrolitiasis y 6.498 niños sin nefrolitiasis menores de 3 años. La nefrolitiasis se diagnosticó por ecografía renal en hospitales de Beijing entre septiembre y octubre de 2008 (22). Estos hallazgos demuestran que incluso una ingesta de melamina inferior a 0,2mg/kg de peso corporal por día aumenta el riesgo de desarrollar nefrolitiasis, siendo este nivel igual al recomendado por la Organización Mundial de la Salud (8).

Para evaluar la toxicidad aguda se han realizado estudios en especies diferentes (rata, ratón y conejo) por varias vías de administración (Tabla 2)

Tabla 2. Datos relacionados con la menor DL₅₀ (dosis letal 50) reportada

Vía de administración	Especie	Dosis
Oral	Ratas	3.161 mg/kg PC
Oral	Ratón	3.296 mg/kg PC
Inhalación	Ratas	3,2 mg/L
Dérmica	Conejo	> 1.000 mg/kg PC
Intraperitoneal	Ratón	112 mg/kg PC

Adaptado de (20)

No se observaron efectos en la piel y ojos de conejos ni en la piel de cobayos (20).

3.5.2. Toxicidad crónica

Los estudios realizados muestran que la melamina no es genotóxico, carcinogénico, ni teratogénico (13, 19).

3.5.2.1. Efectos carcinogénicos secundarios

Se considera que los efectos carcinogénicos de la melamina son secundarios a la irritación causada por los cálculos (8).

No hay datos disponibles en el grupo de trabajo del Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) al respecto de carcinogenicidad en humanos. Se han estudiado los efectos de exposición vía oral en ratones y ratas. En ratas macho se han observado carcinomas en la vejiga urinaria y la uretra e hiperplasia de vejiga en ratones macho, aparición de tumores en la vejiga urinaria en ratas macho relacionadas estrictamente con las formación de cálculos y exposición a altas dosis (10).

La melamina es clasificable en cuanto a carcinogenicidad en humanos por la IARC dentro del Grupo 3: “no hay evidencia que esta sustancia cause cáncer en humanos” (10).

Los niños son la población más vulnerable ya que las fórmulas infantiles son su principal fuente de alimento y por lo tanto, consumen más melamina por unidad de peso corporal que los niños mayores y adultos que consumen una gran variedad de alimentos (21). Así, la adulteración de alimentos con melamina ha dado lugar a enfermedades y muertes, como resultado principalmente del daño renal causado por cálculos en las vías urinarias (11).

4. REGLAMENTACIÓN

4.1. Nacional

En Colombia se han adoptado medidas para prevenir los riesgos a la salud humana por consumo de leche y productos lácteos contaminados con melamina, como lo es la Resolución 3675 de 2008 *“Por la cual se dicta una medida de emergencia que prohíbe la importación de leche, productos lácteos y de otros productos, cuya composición sea a base de leche, producidos en la República Popular China contaminados con melamina”* (3).

4.2. Internacional

- **Informe de la 5a reunión del comité del Codex Alimentarius sobre contaminantes de los alimentos** (23), en el cual se resolvió: *“establecer una dosis de 0,15mg/kg para los preparados líquidos para lactantes, el cual es equivalente al de los preparados en polvo reconstituidos para lactantes por los distintos factores de reconstitución. Ello, con una nota indicando que el nivel máximo (NM) no se aplica cuando se puede demostrar que una*

**Prosperidad
para todos**



concentración más alta es resultante de la migración desde los materiales en contacto con los alimentos.”

- **Unión Europea:** El límite de migración (SML) establecido en la legislación para plásticos es de 30mg/Kg de alimento (11).
- **Reglamento (UE) nº 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 (15).
- **FDA:** La melamina puede ser utilizada en la fabricación de envases para productos alimenticios, pero no está aprobada por la FDA para la adición directa a los alimentos (para humanos y animales) comercializados en los Estados Unidos (24) .
- **EPA:** Se realizaron Evaluaciones de riesgo y enfoques similares a los organismos reguladores de alimentos en Canadá, Unión Europea, Australia, Nueva Zelanda y Hong Kong estableciendo una tolerancia a la melamina en fórmulas infantiles que varía entre 0,5-2,5 partes por millón (ppm) (25).

**Prosperidad
para todos**



5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Los envases empleados en el país para la distribución de preparados líquidos para lactantes son de vidrio, lo cual disminuye el riesgo de migración de melamina del empaque al contenido líquido del mismo ya que ésta no es un constituyente de los envases de vidrio.
- A pesar de que la información correspondiente a la migración de la melamina a partir de materiales de envasado y empaques de alimentos es muy limitada, un estudio realizado por Lu *et al.* señalan que la cantidad de melamina presente por migración desde los empaques a los alimentos suele ser inferior a los límites establecidos por la UE (30mg/kg de alimento). En este estudio se afirma que la migración de la melamina desde polipropileno y policarbonato de plástico y de resina de melamina, así como de los paquetes de productos lácteos es insignificante y no debe ser de preocupación para la salud humana (14).
- Se ha demostrado, en niños, que incluso una ingesta de melamina inferior a 0,2 mg/kg de peso corporal por día aumenta el riesgo de desarrollar nefrolitiasis, siendo este nivel igual al recomendado por la Organización Mundial de la Salud (8).

Pregunta 1.

¿Existe presencia de melamina en los preparados líquidos para lactantes que se comercializan en nuestro país?

Según información suministrada por la industria colombiana, no se ha encontrado melamina en preparados líquidos para lactantes en concentraciones mayores a 0,05 mg/kg. Sin embargo, los resultados analíticos allegados a la UERIA no son representativos de todas las importaciones que llegan al país y por tanto, no se cuenta con la información necesaria para dar respuesta a esta pregunta.

Pregunta 2.

¿Si la melamina está presente en los preparados líquidos para lactantes, las concentraciones que se encuentran en dicho producto se consideran lo suficientemente altas para representar un peligro para la salud pública?”

**Prosperidad
para todos**



Los resultados analíticos de melamina en preparados líquidos para lactantes allegados a la UERIA para la emisión de este concepto, no son representativos de todas las importaciones que llegan al país y por tanto, no se cuenta con la información necesaria para dar respuesta a esta pregunta.

Teniendo en cuenta que la OMS manifiesta que “hay incertidumbre sobre el verdadero riesgo para los niños” (22), se recomienda adelantar planes de muestreo con diseño robusto, técnicas validadas y sistemas de muestreo para determinar la presencia de melamina en preparados líquidos para lactantes que se consumen en Colombia. Así mismo, desarrollar investigación encaminadas a esta temática.

**Prosperidad
para todos**



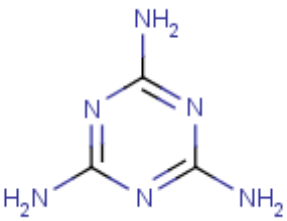
BIBLIOGRAFÍA

1. Skinner CG, Thomas JD, Osterloh JD. Melamine toxicity. *J Med Toxicol*. 2010;6(1):50-5.
2. OMS. Anteproyecto de niveles máximos para la melamina en los alimentos y piensos. *Codex alimentarius*. CX/CF 10/4/5, 1-22. 2010.
3. Ministerio de la Protección Social de Colombia. Resolución 3675 de 2008 “Por la cual se dicta una medida de emergencia que prohíbe la importación de leche, productos lácteos y de otros productos, cuya composición sea a base de leche, producidos en la República Popular China contaminados con melamina”.
4. INVIMA. Comisión Revisora de medicamentos y productos biológicos, de alimentos y bebidas alcohólicas, de insumos para salud y productos varios. Acta 04/09 (págs. 1-10). Bogotá. 2009.
5. OMS/FAO. Comité del Codex sobre contaminantes de los alimentos, 5o reunión. Anteproyecto de niveles máximos para el contenido de melamina en los alimentos (preparados líquidos para lactantes). La Haya, Países Bajos. 2011.
6. WHO. Razones médicas aceptables para el uso de sucedáneos de leche materna. 2009.
7. OMS. Resolución AMS39.28. Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño. En: 33a Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra. Vol 1 (WHA39/1986/REC/1), Anexo 6:122–135. 1986.
8. *Codex Alimentarius*. Norma para preparados para lactantes y preparados para usos medicinales especiales destinados a los lactantes. *CODEX STAN 72 - 1981*.
9. CE. Comisión Europea. Directiva 2006/141/CE de la comisión de 22 de diciembre de 2006.
10. IARC. Melamine. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-17.pdf>. Consulta Noviembre de 2011.
11. EFSA. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) and EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). *EFSA Journal* 2010;8(4):1573.
12. FDA. Melamine Contamination In China. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm179005.htm>. Consulta Noviembre de 2011.
13. FAO/WHO. Reunión de expertos para revisar la toxicología de la melamina y el ácido cianúrico. En colaboración con la FAO Respaldo por Health Canada. Ottawa (Canadá). 2008.
14. Lu J, Xiao J, Yang D, Wang Z, Jiang D, Fang C, Yang J. Study on migration of melamine from food packaging materials on markets. *Biomedical and environmental sciences*. 2009;22(2):104.
15. Bradley E, Boughtflower V, Smith T, Speck D, Castle L. Survey of the migration of melamine and formaldehyde from melamine food contact articles available on the UK market. *Food additives and contaminants*. 2005;22(6):597-606.
16. WHO. Background Paper on Occurrence of Melamine in Foods and Feed. Prepared for the WHO Expert Meeting on Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid 2008.

17. Lund KH, Petersen JH. Migration of formaldehyde and melamine monomers from kitchen- and tableware made of melamine plastic. *Food additives and contaminants*. 2006;23(9):948-55.
18. FDA. Interim Melamine and Analogues Safety/Risk Assessment, US Food and Drug Administration, May 25, 2007. Disponible en <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164658.htm>. Consulta Diciembre de 2011.
19. EFSA. Provisional Statement on a request from the European Commission related to melamine and structurally related compound such as cyanuric acid in protein-rich ingredients used for feed and food. June 7, 2007.
20. INCHEM. Melamine. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/108781.pdf>. Consulta Noviembre de 2011.
21. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Melamine in Food Products Manufactured in China. Disponible en: <http://emergency.cdc.gov/agent/melamine/chinafood.asp>. Consulta Noviembre 2011.
22. Li G, Jiao S, Yin X, Deng Y, Pang X, Wang Y. The risk of melamine-induced nephrolithiasis in young children starts at a lower intake level than recommended by the WHO. *Pediatr Nephrol* 2010;25(1):135-41.
23. Codex Alimentarius Commission. CF/5 CHD 22. Agenda Item 5.
24. FDA. Melamine in Tableware: Questions and Answers. Disponible en: <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/Consumers/ucm199525.htm>. Consulta Noviembre de 2011.
25. EPA. Melamine: Information for Pediatric Health Professionals. Disponible en: [http://yosemite.epa.gov/o CHP/ochpweb.nsf/content/Melamine_Factsheet.htm/\\$file/Melamine_Factsheet.pdf](http://yosemite.epa.gov/o CHP/ochpweb.nsf/content/Melamine_Factsheet.htm/$file/Melamine_Factsheet.pdf). Consulta Noviembre 2011.
26. US Department of Health. Ficha técnica de la melamina. Disponible en: <http://chem2.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>. Consultado Noviembre de 2011.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha técnica de la melamina

Melamina	
	<p>Fórmula molecular</p> <p>InChI InChI=1/C3H6N6/c4-1-7-2(5)9-3(6)8-1/h(H6,4,5,6,7,8,9)</p>
Nombre y sinónimos	<p>Nombre de la sustancia: Melamina</p> <p>Sinónimos en inglés: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-triamine, 1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine, 2,4,6-Triamino-1,3,5 triazine, 2,4,6-Triamino-s-triazine, 2,4,6-Triaminotriazine, 4-26-00-01253 (Beilstein Handbook Reference) ADK Stab ZS, 27 AI3-14883 Aero BRN 0124341 CCRIS 373, Cyanuramide, Cyanuric triamide, Cyanurotriamide, Cyanurotriamine, DG002, DG 002 (amine), EINECS 203-615-4, HSDB 2648, Hicophor PR, Isomelamine, Mark ZS 27, Melamine, NCI-C50715, NSC 2130, Pluragard, Pluragard C 133, Spinflam ML 94M, Teoharn, Theoharn, Triaminotriazine, UNII-N3GP2YSD88, Virset 656-4, Yukamelamine, ZS 27, s-Triazine, 2,4,6-triamino- s-Triazinetriamine</p>
Nombre sistemático	1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine. Melamine
Método de análisis	El método de análisis más sensible para medir melamina y sus análogos estructurales es LC-MS/MS (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tandem) (11).
Registro	Registro CAS: 108-78-1
Otros números de registro	130392-03-9 169314-62-9 504-18-7 65544-34-5 67757-43-1 68379-55-5 70371-19-6 94977-27-2

Adaptado de US Department of Health (26)