

# IPCS

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY



WHO



ILO



UNEP

## Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food

**Resumen  
(SPANISH SUMMARY)**



A joint publication of the Food and Agriculture Organization  
of the United Nations and the World Health Organization



Food and Agriculture  
Organization of  
the United Nations



World Health  
Organization

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization or the World Health Organization.

## **Environmental Health Criteria 240**

# PRINCIPLES AND METHODS FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS IN FOOD

A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.



**Food and Agriculture  
Organization of the  
United Nations**



**World Health  
Organization**

The **International Programme on Chemical Safety (IPCS)**, established in 1980, is a joint venture of the United Nations Environment Programme (UNEP), the International Labour Organization (ILO) and the World Health Organization (WHO). The overall objectives of the IPCS are to establish the scientific basis for assessment of the risk to human health and the environment from exposure to chemicals, through international peer review processes, as a prerequisite for the promotion of chemical safety, and to provide technical assistance in strengthening national capacities for the sound management of chemicals.

The **Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC)** was established in 1995 by UNEP, ILO, the Food and Agriculture Organization of the United Nations, WHO, the United Nations Industrial Development Organization, the United Nations Institute for Training and Research and the Organisation for Economic Co-operation and Development (Participating Organizations), following recommendations made by the 1992 UN Conference on Environment and Development to strengthen cooperation and increase coordination in the field of chemical safety. The purpose of the IOMC is to promote coordination of the policies and activities pursued by the Participating Organizations, jointly or separately, to achieve the sound management of chemicals in relation to human health and the environment.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food.

(Environmental health criteria ; 240)

1. Risk assessment. 2. Hazard assessment. 3. Exposure assessment. 4. Dose-response assessment. 5. Chemicals. 6. Food safety. 7. Food additives. 8. Contaminants. 9. Pesticide residues. 10. Veterinary drug residues. I. World Health Organization. II. Food and Agriculture Organization of the United Nations.

ISBN 978 92 4 157240 8  
ISSN 0250-863X

(NLM classification: WA 712)

© World Health Organization 2009

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

This document was technically and linguistically edited by Marla Sheffer, Ottawa, Canada.

Printed by Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany.

## RESUMEN

El Comité Mixto FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud) de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR) aplican los mismos métodos y principios generales para determinar el riesgo de origen químico (publicados en los informes de ambos comités). En respuesta a las recomendaciones del JECFA y la JMPR formuladas en la década de 1980, de examinar la validez de los procedimientos de evaluación en uso en ese momento, el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS) promovió la preparación de monografías (monografías EHC) sobre Principios para la evaluación de inocuidad de aditivos y contaminantes en los alimentos (EHC 70) y Principios para la evaluación toxicológica de residuos de plaguicidas en los alimentos (EHC 104). Estas monografías y los principios expuestos en informes posteriores han servido de base para las evaluaciones realizadas por el JECFA y la JMPR.

Si bien gran parte de las recomendaciones formuladas en las monografías EHC 70 y 104 siguen siendo válidas, desde su publicación se han producido avances importantes en los métodos de análisis químico y toxicológico, y en la determinación de la exposición alimentaria y el riesgo derivado de la presencia de sustancias químicas en los alimentos. Por esta razón, la FAO y la OMS lanzaron un proyecto para actualizar, armonizar y consolidar los principios y los métodos aplicados por el JECFA y la JMPR para la determinación del riesgo derivado de la presencia de aditivos, contaminantes, sustancias tóxicas naturalmente presentes, residuos de plaguicidas y de medicamentos de uso veterinario en los alimentos. Esta monografía es producto de ese proyecto.

El objetivo de esta monografía es doble: 1) proporcionar una guía descriptiva para que el JECFA y la JMPR continúen garantizando una evaluación transparente, fundamentada y realizada por expertos de los datos científicos, en las determinaciones del riesgo de origen químico en los alimentos y 2) brindar información a los usuarios de los productos del JECFA y la JMPR, como los gestores de riesgo y

otros organismos y autoridades que se ocupan de la determinación del riesgo en los Estados Miembros.

La monografía aborda los temas clave que el JECFA y la JMPR toman en cuenta en sus determinaciones de riesgos de origen químico en los alimentos, que se resumen a continuación.

### **Determinación del riesgo y su papel en el análisis del riesgo**

El análisis de riesgo tiene tres componentes: la determinación, la gestión y la comunicación del riesgo. La determinación del riesgo es el componente más importante del análisis y proporciona la base científica para la adopción de decisiones de gestión del riesgo, medidas que pueden ser necesarias para proteger la salud humana. En la determinación del riesgo se toma en cuenta toda la información científica relevante disponible y se identifican incertidumbres en la base de conocimientos. La determinación del riesgo consta de cuatro pasos: identificación del peligro, caracterización del peligro (incluye la determinación de la relación dosis-respuesta), determinación de la exposición y caracterización del riesgo. Se trata de un marco conceptual que, en el contexto de la inocuidad química de los alimentos, provee un mecanismo de examen estructurado de la información relevante para establecer las posibles consecuencias para la salud de la exposición a sustancias químicas presentes en los alimentos.

El principal trabajo del JECFA y la JMPR es determinar el riesgo de origen químico en los alimentos. Siguiendo las recomendaciones de estos dos comités, los países (en el plano nacional) y la Comisión del Codex Alimentarius (en el plano internacional) toman medidas para garantizar la inocuidad de los alimentos. El JECFA y la JMPR basan sus evaluaciones en principios científicos y garantizan la necesaria coherencia de las determinaciones del riesgo, mientras que la CCA y sus comités pertinentes que se ocupan de las sustancias químicas en los alimentos son responsables, en su función de gestores del riesgo, de adoptar las decisiones finales sobre los límites máximos de residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario, contaminantes y aditivos admisibles en los alimentos, y de adoptar otras medidas relacionadas.

Si bien es conveniente separar las actividades de determinación del riesgo de las de gestión del riesgo para garantizar la independencia de

criterio científico, es sabido que en el proceso de determinación del alcance del análisis, en particular durante la formulación del problema, los gestores deben relacionarse e interactuar con quienes determinan el riesgo. Por lo tanto, existe una relación de interacción, y a menudo de iteración, entre la determinación y la gestión del riesgo.

### **Caracterización de sustancias químicas, métodos analíticos y elaboración de especificaciones**

Esta sección de la monografía se refiere a la información sobre la sustancia química, necesaria para la determinación del riesgo. Esta información también es un prerrequisito para la vigilancia y el control de las sustancias químicas en los alimentos.

El JECFA y la JMPR revisan los métodos analíticos propuestos y deciden si son apropiados para uso internacional. Los métodos analíticos son necesarios, por ejemplo, para establecer en qué forma están presentes los contaminantes, determinar las concentraciones de una sustancia química y de sus metabolitos en los estudios farmacocinéticos, toxicocinéticos y de eliminación de residuos, y calcular las concentraciones de contaminantes y de residuos de medicamentos de uso veterinario y plaguicidas presentes en los alimentos. La monografía describe las principales características de los métodos analíticos apropiados y los criterios de validación de esos métodos.

### ***Especificaciones para los aditivos alimentarios***

Las especificaciones sobre identidad y pureza de los aditivos alimentarios son un producto necesario de las evaluaciones de inocuidad que realiza el JECFA. Las evaluaciones dependen de estudios realizados con una sustancia o producto químico de identidad, pureza y forma definidos. La evaluación de inocuidad es válida sólo para productos que no difieran sustancialmente, en términos de identidad y perfil de calidad, del material utilizado para generar los datos que se usan en la evaluación.

### ***Plaguicidas***

La Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Especificaciones de Plaguicidas (JMPS) elaboró especificaciones para formulaciones y materiales destinados a aplicaciones técnicas (grado técnico). La

JMPR toma en cuenta las especificaciones del JMPS cuando valora la inocuidad. La JMPR examina los métodos analíticos utilizados para la generación de datos sobre residuos, con el fin de verificar que sean apropiados para los analitos y tipos de muestras relevantes. También difunde información sobre métodos apropiados para promover el cumplimiento de los límites máximos de residuos (LMR) y si algunos compuestos en particular se podrían analizar con métodos multi residuo.

### ***Residuos de medicamentos de uso veterinario***

En todos los casos, el JECFA debe asegurarse de que el medicamento de uso veterinario que va a evaluar está bien caracterizado, que se hayan detallado sus propiedades físicas y químicas, y la identidad y concentraciones de las principales impurezas. Además, debe contar con una descripción del proceso de fabricación y datos que demuestren la homogeneidad y calidad de los productos finales.

Se debe determinar la forma y distribución de los residuos derivados del método de aplicación autorizado en cada especie, y estudiar la eliminación de los residuos en los tejidos comestibles o alimentos de origen animal. Es preciso identificar un marcador, que habitualmente es la forma del fármaco (compuesto precursor o metabolito) que se halla en concentraciones más elevadas durante un periodo más prolongado. Se establece la relación entre este marcador y las concentraciones residuales totales del fármaco.

### ***Contaminantes***

Los datos requeridos para caracterizar un contaminante incluyen la concentración en los alimentos y en la dieta total de la mayor cantidad posible de países. Los datos se deben organizar de acuerdo con el Sistema Mundial de Vigilancia del Medio Ambiente/Programa de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos (SIMUVIMA/Alimentos), para facilitar las comparaciones y el control de calidad. Se deben incluir detalles adicionales sobre los planes de muestreo y los métodos analíticos utilizados para generar los datos.

### ***Sustancias que se consumen en grandes cantidades***

Se deben realizar análisis químicos exhaustivos de las sustancias de alto consumo, como los principales aditivos, para identificar posibles

impurezas y proporcionar información sobre su idoneidad nutricional, en particular cuando estas sustancias sustituyen a los alimentos tradicionales. Como es posible que la exposición a impurezas perjudiciales (como metales pesados) a raíz de la ingestión de sustancias que se consumen en grandes cantidades sea alta, se deben realizar esfuerzos especiales para identificar y cuantificar las impurezas.

## **Identificación y caracterización del peligro: estudios toxicológicos y en humanos**

### ***Alcance y elección de los métodos de análisis***

En general, los estudios toxicológicos se pueden dividir en 1) estudios *in vitro*, en los que usan microorganismos cultivados, células o preparados de tejidos de animales de laboratorio o de humanos y 2) estudios *in vivo* en animales de laboratorio o humanos. Estos estudios se realizan con diferentes propósitos; entre ellos, identificar los posibles efectos adversos (identificación del peligro), definir las condiciones de exposición necesarias para producir esos efectos y determinar las relaciones dosis-respuesta en los efectos adversos (caracterización del peligro). El JECFA y la JMPR toman en cuenta ambos tipos de estudios en sus determinaciones del riesgo.

La idea de que se deben reducir, perfeccionar o sustituir las pruebas con animales toda vez que sea posible es ampliamente aceptada, y en consecuencia ha aumentado el uso de enfoques alternativos y se han mejorado los diseños de los estudios. Asimismo, es importante que se utilicen métodos y enfoques científicamente válidos para los ensayos de inocuidad química de alimentos. Por lo tanto, y aunque se han realizado avances en el desarrollo de pruebas *in silicio* e *in vitro*, en este momento no es posible prescindir de los ensayos con animales en relación con la mayoría de las variables de valoración relevantes. Si bien ninguna especie experimental es un modelo ideal, los datos indican que los estudios en animales por lo general son un medio apropiado para determinar la posible toxicidad para los humanos de las sustancias presentes en los alimentos, siempre que los datos se interpreten de forma crítica.

Algunas organizaciones internacionales reconocidas, como la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), han elaborado normas mínimas para el diseño y la realización de estudios

toxicológicos. Con este marco de referencia se evalúa la idoneidad del diseño y la realización de los estudios destinados a determinar el riesgo de la presencia de una sustancia en los alimentos, que preferiblemente se deben realizar de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio. La monografía también analiza los recientes avances promisorios en protocolos de ensayos que aún no han sido formalmente aceptados por la OCDE.

El estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME) de una sustancia en una fase temprana del proceso es importante para seleccionar la especie apropiada y la dosis adecuada para los ensayos de toxicidad. Allí donde sea posible, la investigación de las diferencias cuantitativas y cualitativas de ADME entre la especie del ensayo y los seres humanos generará información importante para la caracterización del peligro.

El alcance de los ensayos toxicológicos depende de la naturaleza y el uso de la sustancia que se esté estudiando. No todos los ensayos que se mencionan en la monografía necesariamente se deben realizar para llegar a una conclusión en cuanto al riesgo de una sustancia en particular. También se analizan enfoques graduales, en los que se realizan pruebas de detección sistemática o un número limitado de estudios de toxicidad comunes, que pueden bastar para determinar el riesgo o señalar la necesidad de realizar otras investigaciones.

Por lo general, para determinar la toxicidad sistémica general se realizan ensayos de corto y largo plazo. Estos estudios permiten identificar los órganos diana de la toxicidad y pueden indicar la necesidad de realizar otras pruebas o pruebas más específicas (por ejemplo, de neurotoxicidad o inmunotoxicidad). Se examinan los efectos de la sustancia pertinente en relación con un amplio conjunto de parámetros de carácter observacional, funcional, bioquímico y patológico. Habitualmente, los estudios se realizan en dos especies, un roedor y un animal que no sea roedor o dos especies de roedores, y en animales de ambos sexos, para maximizar la posibilidad de hallar algún efecto (identificación del peligro). A menudo, los ensayos de largo plazo también incluyen pruebas de carcinogenicidad en dos especies de roedores. El uso de un método alternativo, para reemplazar a un roedor, puede ser aceptable según el caso. Se han incorporado diferentes pruebas alternativas de carcinogenicidad, en las cuales se

intensifican las respuestas carcinogénicas y, por lo tanto, se acorta la duración de las biovaloraciones; por ejemplo, el modelo del ratón neonato y modelos de iniciación-promoción y ratones transgénicos.

Los ensayos se deben llevar a cabo del modo que mejor permita relacionarlos con las condiciones de la exposición humana. En la selección de la dosis se debe tomar en cuenta la exposición humana prevista, su frecuencia y duración. En el caso de sustancias presentes en los alimentos, habitualmente se realizan ensayos en los que se administran dosis repetidas de la sustancia a los animales, en general con la comida, a través de una sonda o con el agua. Teóricamente, las dosis más altas de las seleccionadas producen efectos tóxicos pero no matan ni generan sufrimiento extremo, las dosis menores provocan respuestas graduadas y las más bajas no generan efectos adversos. El estudio debe estar diseñado de modo que permita obtener un punto de referencia para la caracterización del peligro, que también se llama punto de partida, que puede ser un nivel con el que no se observan efectos adversos (*no observed adverse effect level*, NOAEL) o una dosis de referencia (DR), que es la que provoca una respuesta adversa moderada pero medible.

En el diseño de todos los estudios se debe prestar especial atención al intervalo entre dosis, el número de grupos de estudio, la dosis máxima utilizada, la cantidad de animales de uno y otro sexo en cada grupo de dosis, la elección de los controles, la pauta de administración, la confirmación de la dosis administrada en relación con la nominal y la dosis ingerida (aceptabilidad, desperdicio de comida).

Además de los ensayos de toxicidad sistémica general, se debe evaluar la posible genotoxicidad de una sustancia mediante un conjunto de pruebas *in vitro* y, si es necesario, *in vivo*. El estudio completo de la posible genotoxicidad de una sustancia exige información sobre su capacidad de inducir mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas estructurales y aneuploidía. Por lo general se opta por un conjunto reducido de ensayos *in vitro* validados que cubren parámetros genéticos diferentes. La batería de pruebas comúnmente utilizadas incluye un ensayo de mutagenicidad en bacterias (prueba de Ames, *Salmonella*/microsoma) y una o dos pruebas en células de mamíferos que permiten detectar mutaciones puntuales o daño cromosómico (efecto clastogénico/aneugénico).

Usualmente, también se determinan los efectos de la sustancia en el rendimiento reproductivo de machos y hembras y en el desarrollo prenatal y posnatal de las crías. El propósito de los estudios de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo es determinar 1) posibles efectos que se puedan manifestar en la reducción de la fertilidad o fecundidad de los progenitores o los descendientes, a causa de alteraciones morfológicas, bioquímicas, genéticas o fisiológicas y 2) si el crecimiento y el desarrollo de los descendientes es normal. No obstante, las pruebas para determinar la toxicidad para la función reproductora y el desarrollo no cubren necesariamente todos los efectos que podrían producir las sustancias químicas que interfieren con el sistema endocrino. En el momento de publicar esta monografía continuaba el desarrollo de una batería de pruebas de detección sistemática para evaluar las sustancias químicas que interaccionan con las vías de señalización de los estrógenos, los andrógenos y la tiroides.

También es preciso considerar la necesidad de realizar pruebas de toxicidad aguda. Algunas sustancias (por ejemplo, determinados metales, micotoxinas, residuos de medicamentos de uso veterinario y residuos de plaguicidas) pueden tener efectos agudos relacionados con la ingestión durante periodos breves. El JECFA incluye en sus evaluaciones una determinación de efectos agudos y, cuando es pertinente, la posibilidad de que estos efectos agudos se produzcan en individuos sensibles. En la actualidad, habitualmente la JMPR también analiza la necesidad de fijar una dosis de referencia aguda (DRA) para todos los plaguicidas que evalúa. La JMPR ha elaborado directrices para estudios en animales de experimentación con una sola dosis, para que el cálculo de la DRA fuera más preciso; la OCDE ha tomado estas directrices como base para una guía que está elaborando.

Algunas veces son necesarias otras pruebas sobre efectos nutricionales, neurotoxicidad (incluidos los efectos neuroconductuales en adultos y durante el desarrollo) e inmunotoxicidad. La necesidad de estas pruebas adicionales puede surgir de los resultados de las pruebas estándar descritas más arriba. Los estudios específicos de los mecanismos de toxicidad o los mecanismos de acción pueden proporcionar otros datos útiles para la evaluación.

### **Interpretación de los resultados**

La evaluación crítica de los diseños y los datos de los estudios, y la interpretación crítica de los resultados, son los pasos más importantes de la determinación del riesgo. Habitualmente se comparan los datos obtenidos de los grupos tratados con los de los controles correspondientes. A veces, para comprender la significación de un hallazgo específico, también es preciso comparar los datos de la prueba con los de controles históricos, en particular cuando se trata de carcinogenicidad y toxicidad para el desarrollo.

La determinación de numerosos parámetros toxicológicos se basa en el peso de las pruebas y se utilizan los datos de todos los estudios disponibles en los que se hayan estudiado líquidos, células, tejidos u órganos iguales o funcionalmente relacionados. Los resultados similares en diferentes estudios y la demostración de relaciones dosis-respuesta le dan un valor agregado a la caracterización del peligro.

Cuando se trata de establecer si un compuesto es genotóxico o no lo es, es necesario realizar una evaluación general de los datos disponibles. Por lo general, se considera que resultados concluyentemente negativos en una batería de pruebas *in vitro* bastan para concluir que una sustancia no tiene poder genotóxico, a menos que haya elementos que preocupen especialmente (por ejemplo, exposición importante o continuada de los humanos, consideraciones de orden estructural). A la inversa, uno o más resultados positivos en las pruebas *in vitro* generalmente exigen un seguimiento mediante pruebas de genotoxicidad *in vivo*. El resultado de las pruebas de genotoxicidad se debe analizar junto con los resultados experimentales de los bioensayos de carcinogenicidad en roedores, porque los resultados de las pruebas de corto plazo por sí solos no son fiables para establecer si una sustancia química es carcinogénica en los roedores o no lo es. Los estudios de genotoxicidad positivos sí brindan información sobre el mecanismo de acción de las sustancias carcinógenas e influyen en el enfoque que de la caracterización del peligro posterior. Los resultados positivos en los bioensayos de cáncer en roedores exigen una interpretación cuidadosa respecto del mecanismo de acción, las posibles diferencias entre especies en relación con la incidencia de base y con la respuesta, y también de la extrapolación de los datos obtenidos con altas dosis a las dosis bajas. El IPCS ha elaborado un marco conceptual para la

evaluación del mecanismo de acción de la carcinogenia por sustancias químicas en especies de animales de laboratorio, que posteriormente se amplió para abordar el problema de la relevancia para los humanos de los datos sobre cáncer obtenidos en animales. Los mecanismos relevantes para los humanos son, entre otros, reactividad del ácido desoxirribonucleico y genotoxicidad. Se identificaron mecanismos que no son relevantes en los seres humanos, como nefropatía inducida por  $\alpha$ 2u-microglobulina y proliferación de peroxisomas en las ratas.

En la interpretación de los datos de estudios de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo, es importante buscar patrones de respuesta biológicamente relacionados y la relación de los resultados con las distintas variables de valoración, y vincular cualquier hallazgo con los datos toxicológicos disponibles de otros estudios. Como los protocolos habituales de los estudios exigen que la dosis más alta tenga algún efecto mínimo de toxicidad materna, a veces es difícil determinar si el efecto en el desarrollo observado con esa dosis es el resultado directo de la acción de la sustancia química en el embrión o el feto, o un resultado indirecto de la alteración de la homeostasis materna. Si bien ha habido algunos ejemplos de esto último, es importante no deducir una relación causal de la asociación de toxicidad para el desarrollo y toxicidad materna sin realizar pruebas y evaluaciones adicionales.

### ***Alergia a los alimentos y otros tipos de hipersensibilidad***

Las alergias alimentarias son la consecuencia de una respuesta inmunitaria adversa o incontrolada a un antígeno alimentario en personas susceptibles. Ocurren cuando el organismo interpreta erróneamente que una proteína alimentaria es una sustancia “extraña”, lo que genera un aumento de la respuesta del sistema inmunitario. Las alergias se desarrollan mediante un proceso de sensibilización. En la fase de sensibilización, la exposición al alérgeno alimentario estimula la producción de inmunoglobulina E específica para el antígeno.

La determinación del riesgo de alergia alimentaria es una disciplina relativamente nueva, y no hay consenso generalizado acerca de cómo se debería realizar, aunque se han sugerido diferentes enfoques. Por ejemplo, en la actualidad no hay consenso respecto del umbral de dosis por debajo del cual la sensibilización a los alérgenos no

ocurriría. Se han descrito abordajes del tipo árbol de decisiones para predecir los posibles efectos alergénicos de las nuevas proteínas alimentarias, como las de los alimentos genéticamente modificados.

### **Principios generales de los estudios en humanos**

Los datos provenientes de estudios en humanos pueden ser importantes para identificar y caracterizar peligros y evaluar los riesgos derivados de los aditivos alimentarios, los contaminantes y los residuos de medicamentos de uso veterinario y plaguicidas. La información puede provenir de experimentos controlados con voluntarios, estudios de vigilancia, estudios epidemiológicos (por ejemplo, estudios ecológicos, estudios de casos y controles, de cohortes, analíticos o de intervención) realizados en poblaciones con distintos niveles de exposición, estudios experimentales o epidemiológicos en subgrupos particulares, informes clínicos (por ejemplo, de intoxicación) o estudios de casos individuales. Los criterios de valoración pueden ser la inocuidad o la tolerancia, los efectos nutricionales y funcionales de los alimentos o componentes de alimentos, el metabolismo y la toxicocinética de la sustancia, el mecanismo de acción, posiblemente usando biomarcadores para los efectos identificados en estudios de animales, y efectos adversos para la salud derivados de la exposición accidental (por ejemplo, a un contaminante).

Los controles éticos, profesionales y legales que establecen si un estudio en humanos es necesario y en qué circunstancias se puede realizar apropiadamente son fundamentales en cualquier estudio experimental en seres humanos. La cantidad de personas incluidas en un estudio debe ser suficiente para lograr los objetivos de la investigación. Se debe considerar si es posible utilizar sólo tejidos humanos *ex vivo* o *in vitro*. Los experimentos en células o tejidos humanos o en los que se usan otras preparaciones que contienen o expresan enzimas, receptores y otros factores subcelulares *in vitro* difieren sustancialmente de los estudios en personas, porque no permiten registrar la absorción, la distribución, ni aspectos del metabolismo integral y la excreción. No obstante, tienen una ventaja y es que permiten estudiar el mecanismo en condiciones controladas e imposibles en la clínica, y son considerablemente útiles para sugerir vías metabólicas y mecanismos de respuesta que podrían ser importantes en humanos y valdría la pena estudiar como biomarcadores de exposición o efecto.

***Consideraciones sobre el tubo gastroentérico, incluidos los efectos sobre la microflora intestinal***

Se deben tomar en cuenta las interacciones que puede haber entre las sustancias químicas presentes en los alimentos y la flora bacteriana del aparato gastrointestinal, en términos tanto de los efectos de la flora intestinal en la sustancia química como de dicha sustancia en la flora intestinal.

Los métodos de estudio *in vivo* de la función de la microflora intestinal en el metabolismo de una sustancia incluyen 1) administración parenteral del compuesto, que debería provocar una disminución del metabolismo microbiano de los compuestos polares escasamente absorbidos, en relación con la dosificación por vía oral; 2) estudios en animales en los que se ha reducido la flora bacteriana por el uso de antibióticos, y 3) estudios en animales exentos de microorganismos patógenos y en animales (anteriormente) exentos de microorganismos patógenos a los que se les han inoculado cepas bacterianas conocidas (animales notobióticos). Diferentes factores pueden influir en la activación metabólica de sustancias químicas extrañas por la microflora del hospedador, entre ellos la especie del hospedador, la alimentación, la medicación y la adaptación metabólica. Además, existen distintos métodos *in vivo* e *in vitro* para determinar la capacidad de una sustancia de generar resistencia en la microflora intestinal después de la ingestión de sustancias o residuos con propiedades antimicrobianas.

**Determinación de la relación dosis-respuesta**

La determinación de la relación dosis-respuesta es un componente fundamental de la caracterización del peligro en el marco del paradigma de la determinación del riesgo. La relación dosis-respuesta se usa para elaborar recomendaciones para la determinación del riesgo y deducir valores guía para la exposición basados en criterios de salud.

Por lo general, se utilizan dos enfoques: 1) análisis que proporcionan una estimación cuantitativa o cualitativa del riesgo, y 2) análisis que establecen valores guía para límites de exposición basados en criterios de salud, como la ingestión diaria admisible (IDA) o la ingestión diaria tolerable (IDT), que son niveles de exposición humana que se considera “no implican un riesgo apreciable para la salud”. La IDT

generalmente se utiliza para los contaminantes; mientras que la IDA cuando se puede controlar la exposición, como es el caso de los aditivos alimentarios y los residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario. Los enfoques para la determinación de la relación dosis-respuesta aplicados a los datos de estudios en animales han sido analizados en Criterios de Salud Ambiental 239 (EHC 239) “Principios para modelar la relación dosis-respuesta en la determinación del riesgo de origen químico”.

Establecer la presencia o ausencia de una relación causa-efecto es uno de los principales aspectos de la determinación del riesgo. Cuando esta relación es bastante probable, los datos sobre la relación dosis-respuesta son esenciales. Estos datos pueden provenir de estudios *in vivo* en animales de laboratorio o en humanos, que usualmente sientan las bases para la caracterización del riesgo. En todos los casos, generalmente la interpretación de los datos sobre efectos requiere conocer los niveles de exposición que no producen un efecto medible y la relación entre el aumento de la exposición y el aumento de la frecuencia o la gravedad del efecto.

El modelado de la relación dosis-respuesta se puede resumir en seis pasos básicos. Los primeros cuatro (selección de los datos, selección del modelo, coordinación estadística y estimación de parámetros) se relacionan con el análisis de los datos sobre la relación dosis-respuesta. En este análisis, los datos relativos a la relación dosis-respuesta observada se modelan de manera que permitan predecir la probable magnitud de la respuesta a una dosis determinada, dentro del intervalo de la dosis-respuesta observada o fuera de él, o establecer qué dosis probablemente causa una respuesta de una magnitud determinada. Los últimos dos pasos se relacionan con la aplicación y la evaluación de los resultados del análisis.

La extrapolación es necesaria en todas las determinaciones del riesgo. En la mayoría de los casos analizados por el JECFA y la JMPR, los datos para la determinación de la relación dosis-respuesta provienen de experimentos en animales de laboratorio a los que se les administran dosis considerablemente superiores a las posibles en caso de exposición humana. En este análisis de dosis-respuesta, se plantean dos cuestiones en relación con la extrapolación: 1) la extrapolación de los datos obtenidos de animales de experimentación a humanos,

y 2) las posibles diferencias entre humanos respecto de la respuesta. En la monografía se discuten los diferentes métodos empleados para abordar estas cuestiones, que van desde el uso de factores de incertidumbre hasta esquemas de modelado más complejos basados en las diferencias de orden toxicocinético y toxicodinámico entre humanos y animales de experimentación, y la variabilidad entre humanos.

### **Deducción de valores guía para límites de exposición basados en criterios de salud**

Los valores guía para los límites de exposición basados en criterios de salud proporcionan información cuantitativa proveniente de la determinación del riesgo, que permite a los gestores de riesgos tomar decisiones para proteger la salud. Estos valores se calculan a partir de la determinación de la relación dosis-respuesta para las variables de valoración más importantes en las especies de mayor relevancia. El primer método, que es el que todavía utilizan más comúnmente el JECFA y la JMPR para calcular valores guía con el fin de proteger la salud contra efectos que se considera se producen cuando se rebasa un umbral de exposición, es definir el nivel sin efectos adversos observables (*no observed adverse effect level*, NOAEL) o, algunas veces, el nivel más bajo con efectos adversos observables (*lowest observed adverse effect level*, LOAEL) como punto de partida. El otro método es utilizar el límite inferior del intervalo de confianza unilateral de la dosis de referencia (*benchmark dose lower confidence limit*, BMDL) como punto de partida para calcular un valor guía para el límite de exposición basado en criterios de salud o un margen de exposición (ME). En ocasiones, la determinación de la relación dosis-respuesta se usa para definir la dosis asociada con un incremento insignificante de la respuesta (por ejemplo, de 1 en un millón) respecto de la referencia.

En el caso de los aditivos alimentarios y los residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario en los alimentos, el valor guía para los límites de exposición basado en criterios de salud se llama ingestión diaria admisible (IDA). El JECFA y la JMPR determinan la IDA sobre la base de los datos conocidos en el momento de la evaluación. Habitualmente, el JECFA establece la IDA en base al NOAEL más bajo relevante en las especies más sensibles. La IDA se expresa en cantidad (por ejemplo, mg) por kilogramo de peso corporal,

habitualmente como un intervalo que va de 0 a un límite superior. La expresión de la IDA por lo general es numérica y se usa sólo una cifra significativa. Cuando corresponde, la JMPR y el JECFA calculan una dosis de referencia aguda (DRA), una estimación de la cantidad de una sustancia presente en los alimentos, en el agua potable o en ambos (usualmente expresada en relación con el peso corporal) que se puede ingerir en un periodo de 24 hs o menos sin que se aprecie un riesgo para la salud del consumidor, de acuerdo con los datos conocidos en el momento de la evaluación.

En cuanto a los contaminantes de los alimentos que en general son inevitables, el JECFA ha usado para los valores guía el término “tolerable”, que indica que la ingestión de contaminantes asociada con el consumo de alimentos por lo demás conformes a las normas de salubridad y nutritivos es aceptable. Los principios para calcular los niveles de ingestión tolerable son los mismos que para la IDA: se puede utilizar el método del NOAEL o de la DR como punto de partida para establecer valores guía para los límites de exposición basados en criterios de salud para los contaminantes. Los contaminantes de los alimentos pueden ser metales pesados, contaminantes medioambientales como dioxinas y micotoxinas, impurezas provenientes de los aditivos alimentarios, disolventes utilizados en el procesamiento de los alimentos, otras sustancias derivadas de procesos como el calentamiento, sustancias que migran de materiales en contacto con los alimentos y residuos derivados del uso de aditivos en los piensos o componentes inactivos de las formulaciones de uso veterinario. Los valores guía se pueden expresar en IDT, ingestión máxima diaria tolerable provisional (IMDTP), ingestión semanal tolerable provisional (ISTP) o ingestión mensual tolerable provisional (IMTP). El uso del término “provisional” indica que la evaluación es provisoria, cuando no hay suficientes datos fiables sobre las consecuencias de la exposición humana a niveles aproximados a los que el JECFA considera preocupantes. La IMDTP se fija para contaminantes alimentarios que se sabe no se acumulan en el organismo. En el caso de los contaminantes que sí se pueden acumular en el organismo con el tiempo, el JECFA ha utilizado la ISTP y la IMTP.

Los pasos clave del método del NOAEL para calcular valores guía para la exposición, basados en criterios de salud son la selección de los datos apropiados y la determinación del NOAEL. En el cálculo del

valor guía se aplica un factor de seguridad o incertidumbre al NOAEL, para dejar un margen de seguridad prudente por las incertidumbres inherentes a la extrapolación de los datos sobre toxicidad en animales de laboratorio a posibles efectos en humanos, y también por las variaciones entre humanos. Los términos “factor de seguridad” y “factor de incertidumbre” a menudo se utilizan de manera indistinta; históricamente se usó “factor de seguridad” pero en la actualidad se prefiere “factor de incertidumbre”. Se ha incorporado el concepto de factor específico de ajuste químico para que se puedan usar datos específicos sobre las diferencias de orden toxicocinético o toxicodinámico entre distintas especies o entre humanos, para calcular, siempre que sea, posible factores de incertidumbre basados en los datos en lugar de aplicar factores por defecto.

El método del BMDL ha sido incorporado como alternativa al NOAEL. Con el BMDL se define un nivel de exposición que produce un efecto mínimo o un nivel de respuesta baja pero medible como punto de partida para la determinación del riesgo. Este método tiene algunas ventajas, entre ellas el uso de datos completos sobre la relación dosis-respuesta en el análisis estadístico, que permite cuantificar la incertidumbre de los datos. La mayor incertidumbre en los datos—por ejemplo por el tamaño reducido de los grupos o las importantes variaciones dentro de un mismo grupo—se reflejará en valores guía más bajos.

En ocasiones, el JECFA y la JMPR consideran que no es apropiado fijar una IDA en términos numéricos, por ejemplo cuando se prevé que el consumo estimado de un aditivo estará muy por debajo del valor numérico que comúnmente se le asignaría. En esas circunstancias, se utiliza el término “IDA no especificada”.

Se pueden presentar situaciones en las que los datos disponibles sobre una sustancia son limitados en algunos aspectos o han surgido nuevos datos que ponen en duda la inocuidad de una sustancia química para la que el JECFA o la JMPR había establecido una IDA. Cuando el Comité está convencido de que el uso de una sustancia es seguro en el periodo relativamente corto necesario para generar y evaluar otros datos, pero no confía en que su uso sea seguro durante toda la vida, a menudo establece una IDA “temporaria”, sujeta a la recepción de datos apropiados para resolver el problema de la inocuidad en un plazo establecido.

En el caso de los medicamentos de uso veterinario y los plaguicidas, la IDA se usa para confirmar la seguridad de los límites máximos de residuos (LMR) cuando las sustancias se utilizan de acuerdo con buenas prácticas. Cuando se fija la IDA para un medicamento de uso veterinario o un residuo de plaguicida, se toman en cuenta la toxicidad del compuesto precursor y de sus principales metabolitos, y la IDA se basa en el criterio de valoración toxicológica del compuesto más peligroso.

Cuando un medicamento de uso veterinario puede afectar la flora intestinal humana aunque el nivel de exposición sea inferior a aquél que produce efectos toxicológicos, esta variable se usa como base para establecer la IDA. Para decidir sobre la necesidad de fijar una IDA microbiológica se utiliza un enfoque de árbol de decisión internacionalmente armonizado y la guía pertinente elaborada por la Cooperación Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Medicinales Veterinarios (VICH). En los primeros tres pasos se analiza si 1) los residuos del fármaco o de sus metabolitos tienen actividad microbiológica contra la flora intestinal humana representativa, 2) los residuos entran al colon humano, y 3) la actividad microbiológica de los residuos que penetran en el colon humano persiste. Si la respuesta a cualquiera de los tres primeros pasos es “no”, no es preciso determinar una IDA microbiológica. No obstante, si estos residuos estuvieran presentes, se analizan dos variables de importancia para la salud pública: 1) ruptura de la barrera que impide la colonización y 2) aumento de la población de bacterias resistentes.

Algunas veces, cuando se examina el uso como aditivo alimentario, plaguicida o fármaco de uso veterinario de sustancias que tienen efectos tóxicos similares o un metabolito tóxico común, o cuando las sustancias están presentes como contaminantes, conviene considerarlas en grupo para establecer un valor guía basado en criterios de salud, con el fin de limitar la ingestión de todas en general. Esto sólo es posible si las sustancias tienen mecanismos de acción y perfiles de toxicidad similares.

Es preferible establecer valores guía para límites de exposición basados en criterios de salud que abarquen a toda la población. Por lo general, estos valores se fijan para proteger a la subpoblación más

vulnerable, sobre la base de resultados sanitarios críticos en los más susceptibles. Sin embargo, se reconoce que los resultados sanitarios en los más vulnerables no siempre son relevantes para algunos subgrupos de población. Por ejemplo, es particularmente importante que todo valor guía basado en criterios de salud sea adecuado para proteger al embrión o al feto de posibles efectos en el útero. Por lo tanto, en algunas situaciones en las que un criterio de valoración del desarrollo o específico para una subpoblación determina el valor guía para una sustancia que no tiene otro efecto tóxico, se puede recomendar un segundo valor (más alto) sobre la base de otro criterio relevante para el resto de la población.

### **Determinación de la exposición a sustancias químicas presentes en los alimentos**

En la determinación de la exposición alimentaria a sustancias químicas, los datos sobre consumo de alimentos se combinan con los de concentración de sustancias químicas en los alimentos. Luego, la estimación de la exposición alimentaria resultante se puede cotejar con el valor guía para límites de exposición basado en criterios de salud o con el punto de partida toxicológico (NOAEL, BMDL) para la sustancia química de que se trate, como parte de la caracterización del riesgo. Se puede determinar la exposición aguda o la exposición crónica. Las determinaciones de la exposición alimentaria abarcan a la población general y también a grupos vulnerables o en los que se prevé una exposición significativamente diferente de la de la población general (por ejemplo, lactantes, niños, embarazadas, ancianos, vegetarianos).

En principio, las determinaciones de exposición alimentaria se deben realizar para todas las sustancias químicas identificadas y presentes en los alimentos para las que se realiza la determinación de riesgos. Métodos similares son apropiados para los contaminantes y residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario, aditivos alimentarios (incluso saborizantes), coadyuvantes de elaboración y otras sustancias químicas presentes en los alimentos. Se recomienda un enfoque gradual en el que se pueden aplicar métodos de detección sistemática para identificar, entre la gran cantidad de sustancias que puedan estar presentes, aquellas que no plantean problemas de inocuidad, utilizando recursos mínimos y en la menor cantidad de tiempo

posible. No es necesario realizar una determinación de exposición más refinada en relación con estas sustancias. Los pasos para perfeccionar la determinación de la exposición alimentaria se deben formular de modo que no se subestime una posible exposición alimentaria elevada a una sustancia química dada.

Las fuentes de información sobre concentraciones de sustancias químicas en los alimentos incluyen los límites máximos (LM) propuestos o límites máximos de residuos (LMR), los niveles propuestos por el fabricante, los datos de seguimiento y vigilancia, estudios de la dieta total (EDT), la base de datos de SIMUVIMA/Alimentos, estudios de eliminación de residuos de medicamentos de uso veterinario, estudios de los niveles más altos y de la media de los niveles de residuos en ensayos supervisados de plaguicidas y la bibliografía científica. Los datos más precisos se obtienen de la medición de las concentraciones de sustancias químicas en los alimentos tal como se consumen. Los programas para generar datos sobre concentraciones de sustancias químicas en los alimentos exigen planes de muestreo y métodos analíticos convalidados. Dos son los principales enfoques para analizar los alimentos cuando se trata de generar datos analíticos a partir de encuestas: 1) análisis de grupos de alimentos y 2) análisis de alimentos individuales (muestras individuales o compuestas).

La información sobre consumo de alimentos se puede obtener de las hojas de disponibilidad de alimentos, que incluyen las cantidades de alimentos para consumo humano provenientes de las estadísticas nacionales de producción, desaparición o utilización de alimentos. Están disponibles en casi todos los países. Las dietas de grupos de consumo del SIMUVIMA/Alimentos elaboradas por la OMS se basan en hojas de disponibilidad de alimentos de la FAO seleccionadas y son representativas del consumo promedio por habitante. Las dietas de grupos de consumo reemplazan a las cinco dietas regionales elaboradas anteriormente por la OMS.

Los datos sobre consumo de alimentos deben estar disponibles en un formato congruente con los datos de concentraciones utilizados en la determinación de la exposición alimentaria. Por lo general, con los métodos basados en la población se compilan y difunden datos sobre materias primas o productos agrícolas crudos o semi procesados, e indican la cantidad anual total de productos disponibles para el

consumo nacional por año. Los datos de encuestas individuales sobre consumo de alimentos habitualmente no se difunden en bruto (con las respuestas de cada participante), y los evaluadores deben confiar en los resúmenes de datos estadísticos publicados. Se pueden realizar ajustes por cuota de mercado para corregir los datos sobre consumo de alimentos procesados o porcentaje de cultivos tratados. El método se usa principalmente cuando la sustancia que se está evaluando ha sido deliberadamente agregada a los alimentos.

Los métodos disponibles para estimar la exposición alimentaria han sido divididos en dos grupos: los que proveen una estimación (puntual) y los que permiten caracterizar la distribución completa de la exposición del consumidor. Las estimaciones puntuales incluyen 1) métodos de detección sistemática, 2) métodos de determinación de la exposición que dependen de datos brutos sobre consumo, como la ingestión diaria máxima teórica agregada (*theoretical added maximum daily intake*, TAMDI) y otras dietas modelo y 3) métodos más refinados basados en datos reales sobre consumo y concentraciones de sustancias químicas, como los estudios de dieta total, los estudios selectivos sobre alimentos individuales y los estudios con el método de muestreo de porciones duplicadas. Una estimación determinista o puntual de la exposición alimentaria es, simplemente, un valor único que describe algún parámetro de exposición del consumidor (por ejemplo, la exposición promedio de una población). La caracterización de la distribución completa de la exposición de los consumidores es el método más intensivo en términos de recursos, dado que exige datos que caractericen el rango de prácticas de consumo de alimentos y también el intervalo de concentraciones de sustancias químicas en los alimentos que se consumen. El grado de refinamiento necesario de las estimaciones de exposición alimentaria depende, en parte, de la naturaleza de la sustancia y el perfil de toxicidad.

Los métodos de detección sistemática sobreestiman la exposición alimentaria de los grandes consumidores al utilizar presunciones prudentes en términos de consumo de alimentos y concentraciones de sustancias químicas. Su objetivo no es determinar la verdadera exposición alimentaria sino identificar sustancias químicas presentes en los alimentos que exigen una evaluación más exhaustiva de la exposición alimentaria. Estos enfoques incluyen datos sobre peso (de los aditivos alimentarios, incluidos los saborizantes), método del presupuesto

(que ha sido usado para determinar la exposición a algunos aditivos alimentarios según la ingestión diaria máxima teórica) y dietas modelo (que se obtienen a partir de la información disponible sobre consumo de alimentos y se formulan para que sean representativos de la dieta típica de la población cuya exposición se va a analizar).

El modelo de estimación puntual también puede ser apropiado como un segundo paso en un abordaje con distintos niveles. El modelo elegido puede ser más o menos conservador, según el objetivo y la información disponible. Los modelos de dieta para grandes consumidores se pueden formular sobre la base de los datos publicados de encuestas sobre consumo de alimentos, como alternativa al método del presupuesto o como paso adicional del proceso de detección sistemática. Las cantidades de alimentos consumidos y la exposición alimentaria de los grandes consumidores también se pueden obtener de los datos de distribución. Es posible que sea necesario tomar en cuenta la tendencia de los consumidores a comprar y consumir repetidamente los mismos productos alimenticios, algunas veces llamada fidelidad del consumidor, y un intervalo de concentraciones, para generar estimaciones de exposición alimentaria que cubran diferentes escenarios de comportamiento de los consumidores.

Se puede realizar un análisis probabilístico de la variabilidad de la exposición para las sustancias que exigen un estudio más exhaustivo, más allá de los métodos de detección o las estimaciones puntuales de exposición. Los métodos para construir modelos probabilísticos para la determinación de la exposición alimentaria son, entre otros, estimación empírica simple de la distribución, formulación de modelos probabilísticos a partir de conjuntos de datos, muestreo estratificado, muestreo aleatorizado (simulación de Monte Carlo) e hipercubo latino.

Los datos de fácil acceso sobre la distribución del consumo de alimentos para una determinación probabilística de la exposición provienen de estudios de corto plazo y no son representativos del consumo real a largo plazo. Se ha recurrido a distintos métodos para estimar el consumo a largo plazo; entre ellos, métodos que combinan datos sobre frecuencia con información sobre cantidades consumidas y modelos estadísticos que utilizan las correlaciones entre los días de consumo para estimar la ingestión “habitual” de la sustancia que se está analizando.

La exposición a sustancias químicas presentes en los alimentos también es posible por otras vías, así como la exposición a sustancias químicas o fármacos que comparten un mecanismo de acción (toxicidad). Se llama exposición agregada a la exposición combinada a una sola sustancia química por múltiples vías (oral, dérmica, por inhalación) y a través de múltiples vehículos (alimentos, agua potable, viviendas). También se debe realizar la determinación del riesgo derivado de la exposición a múltiples residuos de plaguicidas que tienen un mecanismo de toxicidad común; se llama exposición acumulativa a la que se produce en esta situación. Se han publicado directrices para la estimación de la exposición agregada.

### **Caracterización del riesgo**

La caracterización del riesgo es el cuarto paso del proceso de determinación del riesgo e integra información de la caracterización del peligro y la determinación de la exposición para generar recomendaciones científicas destinadas a los gestores del riesgo. Históricamente se han utilizado diferentes enfoques para la caracterización del riesgo de efectos tóxicos para los que se cree que existe un umbral (por encima del cual se observan los efectos adversos) y de efectos tóxicos para los que se cree que ese umbral no existe. El JECFA y la JMPR fijan valores guía para los límites de exposición basados en criterios de salud para sustancias que producen efectos por encima de un umbral. En la caracterización del riesgo de este tipo de sustancias, los valores guía se comparan con la exposición estimada o medida de los humanos.

En los casos en los que la exposición excede los valores guía establecidos para proteger la salud, los valores por sí solos no sirven para orientar a los gestores del riesgo respecto del posible alcance del riesgo para aquellos que están expuestos a estas cantidades más altas. En un primer análisis se debe tomar en cuenta el hecho de que los valores guía para los límites de exposición basados en criterios de salud incorporan factores de seguridad o incertidumbre. No necesariamente una exposición alimentaria breve u ocasional que supere el valor guía basado en un estudio de toxicidad subcrónica o crónica tendrá como consecuencia efectos adversos para la salud.

Cuando los datos no son suficientes para proponer un valor guía para los límites de exposición a una sustancia, o cuando no se puede

suponer que existe un umbral sobre la base del mecanismo de acción, el JECFA y la JMPR pueden realizar un comentario sobre el margen de seguridad entre las dosis a las cuales se observan efectos en animales y la exposición alimentaria humana estimada.

La caracterización del riesgo debe incluir el análisis y la descripción de la incertidumbre y la variabilidad. Por incertidumbre se entiende el conocimiento limitado del evaluador de riesgos sobre los datos y modelos utilizados. La variabilidad refleja la heterogeneidad biológica inherente en la exposición o la respuesta. En consecuencia, aunque tanto la incertidumbre como la variabilidad se pueden caracterizar utilizando distribuciones de probabilidades, son conceptos diferentes. La incertidumbre se puede reducir mejorando la cantidad o calidad de la información disponible. El modelado de la variabilidad es un ejercicio de estadística descriptiva cuyo producto es un modelo de una población y no de un individuo. La caracterización de la variabilidad en la exposición alimentaria de la población, por ejemplo, se puede perfeccionar mejorando la información, pero no es posible eliminar la variabilidad. La caracterización del riesgo debe incluir una evaluación descriptiva de la incertidumbre en relación con la exposición y los efectos en la salud. Los análisis de sensibilidad son técnicas cuantitativas que se pueden usar para identificar aquellos aspectos de los datos (por ejemplo concentraciones o consumo de alimentos) que más contribuyen a la incertidumbre.

Quienes se ocupan de la determinación de riesgos son cada vez más conscientes de la necesidad de tomar en cuenta todo riesgo asociado con la exposición combinada a mezclas de sustancias. Hay cuatro tipos de efectos combinados o interacciones: suma de dosis, suma de respuestas, sinergismo y antagonismo. El JECFA y la JMPR han realizado evaluaciones de mezclas de algunos aditivos alimentarios, plaguicidas y medicamentos de uso veterinario que se producen y ensayan como mezclas, y de mezclas de algunos contaminantes que están presentes simultáneamente. Para los plaguicidas y los medicamentos de uso veterinario que son mezclas, la JMPR y el JECFA basan la IDA para los residuos en la mezcla. En algunos casos se ha asignado una IDA para el grupo. El JECFA también ha utilizado la IDA conjunta para determinados aditivos alimentarios que se metabolizan en un metabolito común potencialmente tóxico y una IDT para el grupo de contaminantes estrechamente relacionados presentes como

mezclas. Un abordaje que toma en cuenta la suma de dosis es el factor de equivalencia de toxicidad (FET), que ajusta la exposición para cada componente de una mezcla en relación con la potencia de una sustancia química índice (por ejemplo, para dioxinas y sustancias químicas similares a dioxinas).

En el caso de sustancias que son genotóxicas y carcinógenas, tradicionalmente se ha supuesto la inexistencia de un umbral de dosis y que con cualquier nivel de exposición hay algún grado de riesgo. Por lo tanto, el JECFA no ha establecido valores guía para límites de exposición basados en criterio de salud para las sustancias con efectos genotóxicos y carcinógenos conocidos. No obstante, algunas sustancias químicas provocan cáncer en animales de experimentación por mecanismos que no son genotóxicos y por encima de un umbral, y es posible establecer valores guía para estas sustancias.

Por lo general, se considera que no es admisible el uso de sustancias genotóxicas y cancerígenas como aditivos alimentarios, plaguicidas o medicamentos de uso veterinario. El JECFA ha estudiado una cantidad de contaminantes con efectos genotóxicos y cancerígenos demostrados y analizado los posibles enfoques para la elaboración de materiales de orientación destinados a informar mejor a los gestores de riesgos sobre la posible magnitud de los problemas para la salud humana con diferentes niveles de ingestión. La determinación de la exposición (ingestión) en relación con un compuesto que es genotóxico y cancerígeno es similar a la de otros tipos de contaminantes. La caracterización del riesgo puede asumir formas diferentes: 1) cálculo del margen de seguridad respecto de la dosis con la que se observa una incidencia baja pero definida de cáncer (habitualmente en bioensayos con animales) y la exposición humana estimada; 2) análisis de la relación dosis-respuesta fuera del intervalo de dosis de los bioensayos con animales, para calcular la incidencia de cáncer teóricamente asociada con la exposición estimada para los humanos o la exposición asociada con una incidencia predeterminada de cáncer (por ejemplo, un aumento del riesgo de cáncer en la vida de 1 en un millón) y 3) extrapolación lineal de dosis bajas desde un punto de partida como el BMDL. De estas tres opciones, el método del margen de seguridad y la extrapolación lineal de dosis bajas desde un punto de partida son los más pragmáticos y aplicables en este momento. El JECFA ha decidido que las recomendaciones sobre compuestos genotóxicos y carcinógenos se

debe basar en márgenes de seguridad. La monografía subraya que en las recomendaciones a los gestores de riesgos se deben describir los puntos fuertes y las limitaciones propias de los datos empleados para calcular el margen de seguridad, y proporcionar orientación para la correcta interpretación de los márgenes de seguridad.

### **Límites máximos de residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario**

Los límites máximos de residuos (LMR) de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario son las concentraciones máximas de residuos admisibles en los alimentos. La CCA ha adoptado normas internacionales sobre los LMR de acuerdo con las recomendaciones de los comités pertinentes, el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos de Uso Veterinario en los Alimentos. Estas recomendaciones se basan en la orientación proporcionada por la JMPR y el JECFA. Los requisitos establecidos por el JMPR y el JECFA para la identificación y caracterización de una sustancia para la que se va definir la IDA, la DRA y los LMR son similares.

La JMPR evalúa los datos sobre residuos de plaguicidas sobre la base del uso según las buenas prácticas agrícolas (BPA) en la utilización de plaguicidas, para calcular los niveles máximos de residuos en los alimentos y piensos. La JMPR evalúa estudios metabólicos en animales (ganado) y cultivos como los principales determinantes de la definición de residuos en alimentos y piensos. Los niveles máximos recomendados en distintos cultivos dependen principalmente de los datos de ensayos supervisados realizados de acuerdo con los usos máximos registrados en el marco de las BPA. Los ensayos deben cubrir todas las situaciones que se espera que se presenten en la práctica, incluidos los métodos de aplicación, las estaciones, las prácticas culturales y las variedades de cultivos. Si las concentraciones de residuos en el producto procesado superan los niveles en el producto agrícola en bruto por un margen suficiente como para que sea necesario un LMR más alto que el LMR para el producto agrícola en bruto, la JMPR debe calcular un nivel máximo de residuos para el producto procesado. La carga alimentaria de residuos de plaguicidas para el ganado se calcula a partir de datos de ensayos supervisados de residuos en piensos, multiplicados por la alimentación estándar de los animales, según las

tablas de alimentación de ganado de la OCDE. Los niveles máximos de residuos estimados, los residuos presentes en niveles más altos en los ensayos supervisados (en la porción comestible de un producto en ensayos realizados para estimar el nivel máximo de residuos en el producto) y la mediana de residuos obtenida en ensayos supervisados de tratamiento de animales externos se comparan con los obtenidos de la exposición a través del pienso. Los niveles máximos recomendados, los niveles más altos y la mediana de los niveles se basan en los valores más altos derivados de esta comparación. Las estimaciones de exposición crónica se basan en las medianas de residuos obtenidas de ensayos supervisados, en estudios de procesamiento de alimentos y en el consumo a largo plazo. Para la exposición a corto plazo, las estimaciones de ingestión de gran cantidad de residuos de plaguicidas en un día se basan en los niveles más altos encontrados en los ensayos supervisados.

Respecto de los medicamentos de uso veterinario, para recomendar LMR en productos crudos de origen animal el JECFA evalúa los estudios de eliminación de residuos con fármacos precursores radiomarcados y también otros con fármacos precursores no marcados en determinadas especies animales. Los datos de estudios con sustancias radiomarcadas se usan para estimar la evolución en el tiempo de las concentraciones totales del residuo en estudio y para determinar un residuo marcador. Los LMR se definen sobre la base del residuo marcador. El residuo marcador puede ser el compuesto precursor, un metabolito importante, una suma de fármaco precursor y metabolitos o un producto de reacción formado a partir de residuos del fármaco durante el análisis. Puede que no tenga importancia en términos toxicológicos o microbiológicos, pero es útil para el seguimiento. Los datos de estudios con sustancias no marcadas se usan para estimar la evolución en el tiempo de la concentración del residuo marcador en productos crudos de origen animal en prácticas de uso aprobadas (por ejemplo, buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios). La relación entre el residuo marcador y el total de residuos se usa para convertir las concentraciones del residuo marcador en concentraciones totales de residuos de importancia para estimar la exposición alimentaria.

Por lo general, se recomiendan LMR para algunos tejidos y productos comestibles conforme al uso que se les vaya a dar; por ejemplo,

para músculo, hígado, riñón y grasa de animales de sacrificio, para la grasa y la piel de los animales de corral (y, si corresponde, de cerdos) en proporciones naturales, para músculo y piel de pescado en proporciones naturales y también para leche, huevos y miel.

En el caso de los medicamentos de uso veterinario, en la actualidad el JECFA elabora recomendaciones para los LMR basadas en estimaciones de ingestión crónica calculadas a partir de la mediana de los niveles de residuos y una canasta teórica de alimentos (compuesta de 300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón, 50 g de grasa, 1500 g de leche, 100 g de huevo y 20 g de miel), para calcular una ingestión diaria moderada de residuos, a la que se llama ingestión diaria estimada (IDE). La ingestión diaria máxima teórica que se utilizaba antes usaba como estimación puntual el LMR propiamente dicho, que es un valor único que representa el límite superior de un percentil alto de la distribución de los residuos. El JECFA concluyó que este método no era realista y que en el cálculo de la ingestión aguda se deben tomar en cuenta todas las concentraciones en la distribución de los residuos. Cuando la calidad de los datos no permite calcular una mediana del nivel de residuos o de ingestión, se puede usar la ingestión máxima diaria teórica para obtener una estimación prudente de la ingestión.

El JECFA puede formular recomendaciones definitivas para los LMR de un medicamento de uso veterinario en especies y tejidos de animales comestibles sobre la base de una IDA y de datos sobre residuos adecuados, y puede realizar recomendaciones temporales cuando se ha calculado la IDA pero faltan datos apropiados sobre los residuos o sobre la eficiencia de los métodos analíticos, o cuando la IDA es provisoria. El Comité puede establecer LMR “no especificados” o “innecesarios” cuando el margen de seguridad entre el consumo de residuos estimado y la IDA es muy amplio.

### **Principios relativos a grupos particulares de sustancias**

Muchas de las sustancias que evalúa el JECFA están presentes en los alimentos en concentraciones bajas; por ejemplo, los saborizantes, los coadyuvantes de proceso, los disolventes de extracción y las enzimas que se usan en la producción de alimentos. Los métodos que se mencionan en esta sección de la monografía pueden ser más apropiados para evaluar estas sustancias.

Uno de estos métodos es el del umbral de importancia toxicológica (UIT). La base de este concepto es el conocimiento de que la toxicidad es una función de la estructura química y del alcance de la exposición. El UIT permite que los evaluadores de riesgos formulen recomendaciones basadas en datos científicos en los casos en los que existe una alta probabilidad de que el perjuicio sea insignificante, tomando en cuenta solamente la escasa exposición alimentaria y la estructura química. La intención no es reemplazar los procedimientos de determinación del riesgo establecidos que utilizan el JECFA y la JMPR en el caso de sustancias para las que se dispone de numerosos datos sobre su toxicidad.

El enfoque del UIT, como lo aplica el JECFA, utiliza valores de umbral de exposición humana a tres clases estructurales de sustancias químicas, por debajo del cual la probabilidad de algún riesgo apreciable para la salud es sumamente baja. Estos valores se han obtenido de datos existentes sobre la toxicidad de sustancias químicas que se han clasificado en una de tres clases estructurales. Los valores del umbral de exposición humana para las clases estructurales I, II y III son, respectivamente, 1800, 540 y 90  $\mu\text{g}$  por persona por día. Como los valores del umbral para la exposición humana se comparan con los de la exposición conocida o prevista, este enfoque exige estimaciones válidas de la exposición humana.

El JECFA ha elaborado un árbol de decisiones (el Procedimiento para la evaluación de inocuidad de los saborizantes) para aplicar el concepto de UIT a las sustancias saborizantes. Cuando el procedimiento se adoptó por primera vez, el JECFA decidió que un enfoque realista y práctico para calcular la exposición alimentaria estimada de los consumidores de saborizantes era utilizar datos sobre el volumen de producción anual en diferentes regiones. Esta estimación, llamada ingestión maximizada derivada de encuestas (IMDE), se calculó a partir de cifras de producción anual total de saborizantes, tomando en cuenta el hecho de que probablemente la información no incluía todas las sustancias químicas producidas y que sólo el 10% de la población considerada consumía el saborizante.

El JECFA señaló que el uso de la IMDE podría llevar a subestimar la exposición alimentaria a los saborizantes de los consumidores habituales de determinados alimentos que los contienen. En consecuencia,

se desarrolló un nuevo método para calcular la exposición alimentaria a sustancias saborizantes, la “técnica de la porción única para evaluar la exposición” (TPUE). En esta técnica se presume un consumo diario de una porción del alimento que contiene el saborizante, sobre la base de los niveles de uso agregados proporcionados por la industria. La TPUE identifica todas las categorías de alimentos que probablemente contienen un saborizante, asigna un nivel de uso agregado a una sola porción de tamaño “normal” de cada una de esas categorías y luego identifica la categoría de alimentos que probablemente contribuye a la mayor exposición alimentaria. Se presume que la porción de tamaño normal es representativa de la media de la cantidad de alimento consumida por los consumidores de esa categoría de alimento, suponiendo un consumo diario durante un periodo prolongado. La porción de tamaño normal no refleja el consumo de grandes cantidades publicado en encuestas nacionales para la categoría de alimento y, por lo tanto, es una predicción más realista de los patrones de consumo a largo plazo. El JECFA ha llegado a la conclusión de que los valores de IMDE y TPUE proporcionan información diferente y complementaria. En el Procedimiento se usará el valor más alto de las dos estimaciones de exposición alimentaria (IMDE o TPUE).

El JECFA ha analizado la posibilidad de aplicar el método del UIT para la caracterización del riesgo no sólo de las sustancias saborizantes sino también de otras presentes en los alimentos en cantidades pequeñas. El Comité señaló que para extender la aplicación del método, el UIT debería usarse junto con estimaciones prudentes de exposición alimentaria y que podrían ser necesarios datos adicionales sobre toxicidad de sustancias estructuralmente relacionadas. Además, recomendó la elaboración de guías para la aplicación del enfoque en la evaluación de sustancias presentes en pequeñas cantidades en los alimentos, como determinados residuos de coadyuvantes de elaboración, materiales de envasado y contaminantes, para proporcionar orientación sobre la determinación del riesgo de sustancias para las cuales no se dispone de datos toxicológicos completos o esos datos no son necesarios.

La evaluación de la inocuidad de los materiales de envasado presenta problemas especiales a causa de la gran cantidad de materiales en uso y de la baja tasa de migración prevista de las sustancias a los alimentos en contacto con los envases y, en consecuencia, la baja

exposición alimentaria. En principio, existen dos alternativas para evaluar la inocuidad de los materiales en contacto con los alimentos. Una es solicitar datos toxicológicos independientemente de la magnitud de la posible exposición alimentaria, de modo de poder realizar una evaluación de la inocuidad. Otra opción es aplicar un enfoque gradual en el cual la cantidad de datos toxicológicos requeridos se relacione con el grado de exposición previsto, de acuerdo con los datos de los estudios de migración.

Los coadyuvantes de elaboración están compuestos de diversas sustancias, entre ellas, pero no exclusivamente, de portadores o disolventes de extracción y enzimas utilizadas en el procesamiento de los alimentos. El JECFA ha elaborado y actualizado periódicamente principios y procedimientos para determinar la inocuidad de las preparaciones con enzimas.

La determinación de la inocuidad de las sustancias que se consumen en cantidades relativamente grandes, como edulcorantes, almidones modificados, nutrientes y sustancias relacionadas, y alimentos orgánicos no tradicionales plantea algunos problemas particulares. La evaluación de la inocuidad de estas sustancias es diferente de la de otros aditivos alimentarios, porque la exposición alimentaria es elevada y los componentes menores y las impurezas del procesamiento adquieren una importancia inusual.

El consumo cada vez más difundido de alimentos fortificados, suplementos o alimentos dietéticos, alimentos especialmente formulados y alimentos supuestamente “funcionales” ha incrementado la ingestión de sustancias nutrientes en todo el mundo. El JECFA evalúa solamente la inocuidad de estos ingredientes de acuerdo con los principios y métodos expuestos en esta monografía, y ha expresado que no se debe interpretar que el JECFA aprueba el uso de estas sustancias que prometen beneficios en términos de salud o nutrición.

Las sustancias nutritivas son esenciales para la biología y la ingestión de cantidades determinadas es beneficiosa para la salud. Esta consideración influye en los enfoques que se adoptan para ajustar por la incertidumbre asociada con los datos utilizados para estimar un valor guía para la exposición basado en criterios de salud y exige que se tomen en cuenta los mecanismos homeostáticos específicos de los

nutrientes. En consecuencia, es necesario modificar el enfoque clásico de determinación del riesgo de las sustancias no nutritivas. En el plano internacional, las guías para la determinación del riesgo derivado de nutrientes y sustancias relacionadas recomiendan el uso del nivel superior de ingestión (NS), además de una ingestión mínima para distintos estratos de la población, necesaria para evitar las carencias nutricionales. El NS es la estimación del máximo nivel de ingestión regular que no implica un riesgo apreciable de efectos nocivos para la salud. El NS se puede calcular para los nutrientes de acuerdo con los principios de la determinación del riesgo que se han formulado para agentes químicos y biológicos.

Los alimentos de nuevas fuentes incluyen alimentos tradicionales y no tradicionales, alimentos nuevos y alimentos para dietas especiales. Son necesarias especificaciones para garantizar que las concentraciones de contaminantes posiblemente peligrosos, como micotoxinas y metales pesados se mantengan al mínimo. Se debe identificar la influencia de la incorporación de la nueva sustancia en la composición nutritiva de la dieta en su conjunto, en particular en lo que se refiere a grupos como los niños, los ancianos y las poblaciones “cautivas” (como pacientes hospitalizados o escolares). El valor nutritivo de los nuevos alimentos se debe evaluar inicialmente a partir de la composición química de sus macronutrientes y micronutrientes, tomando en cuenta los efectos de todo procesamiento o almacenamiento posterior. Según las características o el uso previsto del nuevo alimento, serán necesarios estudios en animales de laboratorio para complementar los estudios químicos. Es preciso diseñar estudios en humanos con criterio individual. La experiencia humana es una parte esencial de la recolección de datos en la historia de uso. Para los alimentos nuevos, será necesario estimar la exposición de acuerdo con el uso previsto. Es posible que el enfoque de ME sea apropiado para la caracterización del riesgo de los alimentos nuevos.