

# REPORTE TÉCNICO

Evaluación de seguridad de Dosis Máxima de  
Uso de aditivos alimentarios priorizados

Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos  
ERIA y Plaguicidas  
[eria@ins.gov.co](mailto:eria@ins.gov.co)

## Créditos

MARTHA LUCÍA OSPINA MARTÍNEZ

Directora General

FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO

Director de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública

**REVISÓ:** IVÁN CAMILO SÁNCHEZ BARRERA. Coordinador ERIA y Plaguicidas

**APROBÓ:** HERNÁN QUIJADA BONILLA. Subdirector Análisis del Riesgo y Respuesta Inmediata en Salud Pública

©

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Av. Calle 26 No. 51-20

## Reporte técnico: Evaluación de seguridad de Dosis Máxima de Uso de aditivos alimentarios priorizados

Instituto Nacional de Salud (INS). Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas.

Bogotá D.C. 2021

ISSN: 2422-0965

Para citar: Instituto Nacional de Salud; Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos y Plaguicidas (ERIA). Reporte técnico: Evaluación de seguridad de Dosis Máxima de Uso de aditivos alimentarios priorizados. Bogotá, D.C., Colombia. 2021.

Todos los derechos reservados. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos autoriza la reproducción y difusión del material contenido en esta publicación para fines educativos y otros fines NO comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, especificando claramente la fuente. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos prohíbe la reproducción del material contenido en esta publicación para venta, reventa u otros fines comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Estas solicitudes deben dirigirse al Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos y Plaguicidas (ERIA).

Para solicitudes y comentarios comuníquese a: Avenida calle 26 No 51-20, Bloque B Of. 250 o al correo electrónico [eria@ins.gov.co](mailto:eria@ins.gov.co); ERIA 2021

Todos los derechos reservados ©

Colombia, 2021

**Grupo de redacción**

**Lady Catalina Morales Guio**

Química de Alimentos, M Sc. Toxicología

**Edna Margarita Sánchez León**

Médica Cirujana, Esp. Epidemiología Clínica, M Sc.  
Toxicología

**Amanda Carolina Mora Guzmán**

Ing. Química, M Sc. Ciencia y Tecnología de  
Alimentos

**Jhonny Eddison Vargas Hernández**

Nutricionista-Dietista, M Sc. Genética Humana

**Juan Camilo Cárdenas Saavedra**

Químico, M Sc. Química, Ph. D Química

---

**Gestor de Riesgo****Ministerio de Salud y Protección Social****Daniel Alberto Rubio**

Coordinador

Grupo de Inocuidad y Calidad de los Alimentos Subdirección de Salud  
Nutricional, Alimentos y Bebidas**Indira Janet Ramos Jara**

Profesional especializado

Grupo de Inocuidad y Calidad de los Alimentos Subdirección de Salud  
Nutricional, Alimentos y Bebidas**Eduardo Alejandro Ávila Reyes**

Contratista

Grupo de Inocuidad y Calidad de los Alimentos Subdirección de Salud  
Nutricional, Alimentos y Bebidas

## REVISORES CIENTÍFICOS

**Beatriz Liliana Álvarez Mayorga**

Químico en Alimentos, Ph. D en Ciencias Biológicas  
Universidad Autónoma de Querétaro  
México

**Revisor de estilo**

**Yari Nicolás Arias Luque**

## Contenido

1. Información del gestor .....	9
1.1. Justificación.....	9
1.2. Términos de referencia .....	10
1.3. Alcance .....	11
2. Aditivos alimentarios.....	12
2.1. Generalidades.....	12
2.2. Dosis máxima de uso .....	18
3. Metodología.....	21
3.1. Información preliminar proporcionada por el MSPS y el Invima.....	21
3.2. Exposición acumulada (evaluación determinística) .....	22
3.3. Refinación de la exposición (evaluación probabilística).....	22
3.4. Caracterización toxicológica.....	24
4. Caracterización toxicológica de los aditivos alimentarios.....	25
5. Resultados y análisis.....	30
5.1. Exposición acumulada y peligrosidad (evaluación determinística) .....	30
5.2. Refinación de la exposición (evaluación probabilística).....	31
5.3. Evaluación de efectos cancerígenos .....	34
5.4. Incertidumbre asociada a las estimaciones .....	35
6. Conclusiones.....	36
7. Recomendaciones .....	39
8. Acrónimos, siglas y abreviaturas .....	40
Referencias .....	42
Anexos .....	45

## Tablas

<b>Tabla 1.</b> Descripción general de los aditivos de uso alimentario. ....	13
<b>Tabla 2.</b> Directrices para los aditivos alimentarios que se emplean solo en alimentos sólidos. ....	19
<b>Tabla 3.</b> Directrices para aditivos alimentarios que se emplean en las bebidas.....	20
<b>Tabla 4.</b> Aditivos identificados por Invima con exposiciones que exceden la dosis de referencia toxicológica. ....	21
<b>Tabla 5.</b> Caracterización toxicológica de los aditivos alimentarios. ....	25
<b>Tabla 6.</b> Evaluación determinística de la exposición acumulada para los aditivos priorizados: resultados del coeficiente de peligrosidad. ....	30
<b>Tabla 7.</b> Evaluación probabilística de la exposición para los aditivos priorizados. ....	32
<b>Tabla 8.</b> Evaluación probabilística de la exposición acumulada para los aditivos priorizados. ....	33

## 1. Información del gestor

### 1.1. Justificación

*“Los aditivos son aquellas sustancias o compuestos no nutritivos que se adicionan directamente a todo producto alimenticio industrializado y que como tal no se consumen normalmente como alimento, ni se usan como ingrediente básico en alimentos, tenga o no valor nutritivo; con el propósito de proporcionar estabilidad fisicoquímica al alimento, mejorar las características sensoriales u organolépticas y en muchos casos prolongar la vida útil del mismo (1).*

*El uso generalizado que la industria alimentaria hace de los aditivos en las fases de fabricación, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, transporte, empaquetado o almacenamiento de alimentos, evidencia la necesidad de establecer mecanismos de control que regulen su correcta utilización y que verifiquen sus resultados en términos de otorgar un valor agregado al consumidor. Para que una sustancia sea admitida como aditivo debe estar bien caracterizada químicamente y debe superar los controles toxicológicos establecidos por parte de las autoridades sanitarias nacionales y de los organismos internacionales para comprobar su inocuidad en términos de la frecuencia de consumo y del nivel dietético máximo permitido evitando la generación de algún efecto adverso a la salud.*

*La Organización Mundial de la Salud (OMS), en cooperación con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), evalúa los riesgos para la salud humana de los aditivos alimentarios. El órgano responsable de esta evaluación es el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), un grupo internacional e independiente de expertos científicos (2), cuya labor es comprobar la inocuidad de los aditivos alimentarios naturales y sintéticos y dar el visto bueno para la utilización de aquellos que no presentan riesgos sanitarios apreciables para los consumidores. Sobre la base de la evaluación del JECFA o en una evaluación nacional, las autoridades sanitarias de los países autorizan el empleo de aditivos a dosis específicas y para alimentos concretos (2).*

*En Colombia se permite la utilización de aditivos alimentarios, únicamente si ello ofrece alguna ventaja o beneficio, no presenta riesgos apreciables para la salud de los consumidores, no induce a error a los mismos, cumple una o más de las funciones tecnológicas y, solamente cuando estos fines no se alcancen por otros medios que son factibles económica y tecnológicamente. Para lo anterior, se deben cumplir con requisitos sanitarios establecidos en la regulación sanitaria vigente, con base en lo cual el Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA), a través de la Sala Especializada de Alimentos y Bebidas, evalúa y conceptúa técnicamente sobre nuevos aditivos y otras sustancias que puedan ser utilizadas en los alimentos y bebidas (3).*

*Por otra parte el Decreto 2106 del julio 26 de 1983, señala en su artículo 5 que el actualmente Ministerio de Salud y Protección Social, elaborará y actualizará permanentemente la lista de aditivos de alimentos que pueden utilizarse en el territorio nacional, la dosis de empleo, los límites de tolerancia y los alimentos a los cuales se pueden adicionar, teniendo en cuenta los avances*

*tecnológicos, las farmacopeas oficiales en Colombia, las publicaciones vigentes del Food Chemical Codex y del Codex Alimentarius, así como cualquier otra publicación actualizada al respecto (4).*

*De igual manera la Resolución 2606 de 2009 en su artículo 10 refiere que el actual Ministerio de Salud y Protección Social establecerá las listas de los aditivos alimentarios prohibidos y de los permitidos que se fabriquen, procesen, envasen, almacenen, transporten, expendan, importen, exporten, comercialicen y se utilicen en el territorio nacional, las condiciones y dosis máximas permitidas y los alimentos en los que pueden ser empleados, para lo cual deberá tener en cuenta las normas de organismos nacionales e internacionales .*

*Para tal fin, este Ministerio analizó junto con el INVIMA la posibilidad de adoptar la Norma General de Aditivos Alimentarios – Codex Stan 192-1995 (5) como referente para la autorización de uso de aditivos en alimentos, sin embargo se instó al INVIMA a evaluar la seguridad sanitaria de las Dosis Máximas de Uso – DMU de los aditivos que se encuentran en la Codex Stan 192-1995 en comparación con otras reglamentaciones internacionales como las de la FDA o la Unión Europea, y evaluar así mismo la posibilidad que para el país se establezcan DMU propias para aditivos alimentarios.*

*Como resultado de esta solicitud, el INVIMA preparó un documento técnico donde se evaluó la exposición de los aditivos más utilizados en el país conforme al consumo de alimentos según ENSIN 2015; concluye que no es posible como país establecer las DMU de los aditivos, y que la Norma General de Aditivos del Codex Alimentarius es segura y puede ser el referente para el uso de aditivos en alimentos conforme a la exposición que tenemos en el país.*

*Si bien dicha evaluación aporta al conocimiento sobre el riesgo para aquellos aditivos presentes en los alimentos de mayor consumo en la población colombiana, desde este Ministerio se hace manifiesta la necesidad de profundizar en el tema desde el punto de vista toxicológico, de consumo y exposición, que permita establecer la seguridad de distintos aditivos, de acuerdo con la información disponible, como resultado de la vigilancia sanitaria y de la información sobre frecuencia de consumo de alimentos procesados” (6).*

## 1.2. Términos de referencia

Considerando lo anterior, los términos de referencia definidos para el desarrollo de este documento se exponen a continuación:

TdR 1. ¿Cuál es la exposición asociada a las DMU de las duplas aditivo-alimento priorizadas por el INVIMA y el nivel de riesgo por grupos de edad?

TdR 2. ¿Cuál es la exposición acumulativa asociada a las DMU de los aditivos identificados por el INVIMA y el nivel de riesgo por grupos de edad?

TdR 3. ¿Cómo se determinan las DMU y cuál es la información necesaria para esta determinación?

### 1.3. Alcance

El presente documento corresponde a un reporte técnico en el que se profundiza en la evaluación de seguridad para la población colombiana de las dosis máximas de uso de los aditivos priorizados por Invima y el MSPS, con base en una evaluación de exposición preliminar por la ingesta de los alimentos de mayor consumo de acuerdo con lo reportado en la ENSIN 2015 para varios grupos de edad, en el contexto de una alimentación basada en la evidencia. Lo anterior, en el marco de una mesa técnica sectorial conformada para la actualización de la normatividad vigente aplicable a los aditivos de uso alimentario con miras a la adopción de la norma general de aditivos alimentarios del Codex Alimentarius (CODEX STAN 192). La literatura técnica y científica consultada corresponde al periodo entre 1990 y 2021, obtenida de las bases de datos de Science Direct, PubMed, OMS, JECFA y la de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA por sus siglas en inglés).

## 2. Aditivos alimentarios

### 2.1. Generalidades

En la Norma General de Aditivos Alimentarios CXS-192 del Codex Alimentarius (5), se define aditivo alimentario como:

“cualquier sustancia que, en cuanto tal no se consume normalmente como alimento, ni tampoco se usa como ingrediente básico en alimentos, tenga o no valor nutritivo, y cuya adición intencionada al alimento con fines tecnológicos (incluidos los organolépticos) en sus fases de fabricación, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, empaquetado, transporte o almacenamiento; y que resulte, o pueda preverse razonablemente que resulte (directa o indirectamente) por sí o sus subproductos, en un componente del alimento o un elemento que afecte a sus características. Esta definición no incluye <<contaminantes>> o sustancias añadidas al alimento para mantener o mejorar las cualidades nutricionales” (5).

El uso de aditivos debe permitir mejorar la calidad del producto final e incrementar la vida útil de los alimentos en almacenamiento. En general, la industria sólo debe usar aditivos que brinden una solución tecnológicamente razonable a una necesidad que no pueda resolverse con otros métodos económica y técnicamente viables; adicionalmente, los aditivos no deben representar un riesgo para salud de los consumidores al nivel de uso propuesto (7). De acuerdo con lo indicado en la CXS-192, las DMU se establecen con el objetivo de asegurar que la ingesta del aditivo procedente de todos sus usos no exceda la ingesta diaria admisible (IDA), y que el uso del aditivo en los alimentos indicados no sea motivo de preocupación en inocuidad en las condiciones de uso que, a su vez, no susciten preocupación de orden toxicológico. En este contexto, la IDA corresponde a la cantidad de aditivo alimentario, expresada en relación con el peso corporal, que una persona puede ingerir diariamente durante toda la vida sin riesgo apreciable para su salud (5).

Las condiciones que deben tenerse en cuenta para el uso de los aditivos a nivel industrial, que han sido establecidas por el Codex Alimentarius en la norma general, han sido armonizadas para todos los países con el fin de facilitar el comercio internacional y a la vez garantizar la inocuidad asociada al uso de los aditivos, siendo uno de los principales puntos de referencia para las autoridades sanitarias a nivel global. Así mismo, tanto el Codex Alimentarius, como en la legislación europea, emplean una clasificación de los alimentos, según el tipo de alimento en el cual o en los cuales los aditivos van a ser adicionados. Las categorías de alimentos incluyen por ejemplo leche y productos lácteos, grasas y aceites, hielos comestibles, frutas y vegetales, confitería, cereales y derivados de cereales, huevos y derivados, endulzantes, condimentos, sopas, salsas, ensaladas, productos proteínicos, alimentos para usos nutricionales especiales, alimentos preparados y listos para consumo (7).

De acuerdo con su uso industrial, los aditivos se clasifican en 27 categorías según la base de datos en línea de la norma general del Codex para los aditivos alimentarios (GSFA, por sus siglas en inglés), que incluyen una amplia variedad de aditivos. Algunos compuestos tienen más de una aplicación debido a sus diferentes funcionalidades que pueden depender de las cantidades en que se adicionan y la forma de procesamiento de los alimentos; las principales funciones tecnológicas de los aditivos alimentarios involucran la regulación del pH, la viscosidad, la estabilidad y la homogeneidad; las funciones biológicas están relacionadas con la estabilidad, la inhibición de los procesos de degradación y la vida útil; y las funciones sensoriales que incluyen, entre otras, el mejoramiento de propiedades como el color, el aroma y el sabor, la textura y la apariencia. Se estima que, al comparar el uso de todos los tipos de aditivos, los de mayor uso son los estabilizantes (33,5%), los emulsificantes (28,3%), los espesantes (25,2%), los reguladores de acidez (19,6%) y los colorantes (12,6%); los antioxidantes se utilizan en una proporción de 10,87%, los conservantes en 9,56% y los edulcorantes en 4,35% (7).

En la **Tabla 1** se incluye la descripción general y aspectos más relevantes de los aditivos alimentarios de acuerdo con su uso tecnológico, según la clasificación de Codex Alimentarius.

**Tabla 1.** Descripción general de los aditivos de uso alimentario.

Aditivo	Descripción
1. Acentuadores de sabor: Acentuadores de aroma Aromatizantes sinérgicos	Sustancias que realzan el sabor y/o el perfume que tiene el alimento. También pueden tener el efecto de eliminar sabores indeseados. Contribuyen al sabor de los alimentos cuando se utilizan a niveles superiores de su umbral de detección por separado y potencian los sabores a niveles inferiores a sus umbrales de detección por separado. Los más utilizados en la industria son el L-glutamato monosódico, los nucleótidos de guanosina (guanilato sódico) y de inosina (inosinato sódico), las proteínas vegetal y animal hidrolizadas, los hidrolizados de levadura (5'-ribonucleótidos), el maltol y el etil maltol (8,9)
2. Agentes de glaseado: Agentes de abrillantado Agentes de acabado en superficie Agentes de glaseado Agentes de revestimiento Agentes formadores de película Agentes sellantes	Aditivos alimentarios que, cuando se aplican en la superficie exterior de un alimento, confieren a éste un aspecto brillante o lo revisten con una capa protectora (5). Son emulsiones elaboradas con gomas (goma arábiga) y ceras, que le dan brillo y protegen los productos de las altas humedades (9).
3. Agentes de retención de color: Agentes de retención del color Complementos del color Estabilizadores del color Fijadores del color	Aditivos alimentarios que estabilizan, retienen o intensifican el color de un alimento. Los agentes retenedores de color como el lactato ferroso, el carbonato de magnesio y el hidróxido de magnesio, estabilizan, preservan o intensifican el color original del alimento a lo largo del procesamiento y el almacenamiento. Igualmente, la apariencia roja de los productos cárnicos mejora con la adición de nitratos (7).
4. Agentes de tratamiento de las harinas: Acondicionadores de masa Agentes de tratamiento de las harinas Blanqueadores de las harinas Mejoradores de harinas Reforzadores de la masa	Sustancias que se utilizan en panificación, que se añaden a la harina o a la masa para mejorar la calidad de cocción o el color de la misma. Dado que no todos los trigos tienen las mismas propiedades fisicoquímicas, los mejoradores de harinas oxidan los grupos sulfhidrilo (-SH) de la cisteína y generan disulfuros inter e intramoleculares. Entre los más comunes están el persulfato de amonio, el bromato de potasio, el yodato de potasio, el yodato de calcio y la azodicarbonamida. La concentración empleada depende del trigo. Al establecer disulfuros, la masa mejora sus propiedades viscoelásticas y facilita el proceso de fabricación (9). Por su parte, los blanqueadores se agregan a la harina para hacerla más blanca. Son oxidantes que destruyen los carotenoides insaturados responsables del color amarillo por medio de un mecanismo de hidroperóxidos. Los más conocidos son el peróxido de

Aditivo	Descripción
	benzoilo, gas cloro, dióxido de nitrógeno, dióxido de cloro y cloruro de nitrosilo. Excepto el primero, los demás actúan también como mejoradores (9).
5. Agentes endurecedores	Aditivos alimentarios que vuelven o mantienen los tejidos de frutas u hortalizas firmes o crocantes o actúan junto con agentes gelificantes para producir o mantener un gel (5).
6. Agentes gelificantes	Aditivos alimentarios que dan textura a un alimento mediante la formación de un gel (1). Un gel es un semisólido viscoelástico que presenta características de los sólidos elásticos y de los líquidos viscosos. El uso de agentes gelificantes produce una estructura física tridimensional que permite la homogeneidad del alimento. La carboximetil celulosa, la carragenina, la pectina, el alginato y la goma xantan, son los agentes gelificantes más comunes (7).
7. Antiaglutinantes: Agentes antiadherentes Agentes antiaglutinantes Agentes de empolvo Agentes de sacado	Sustancias que reducen la tendencia de los componentes de un alimento a adherirse unos a otros. En esta categoría se encuentra el dióxido de silicio y sus derivados, el silicato de aluminio, el silicoaluminato de sodio, los estearatos de calcio y de magnesio, los almidones, el fosfato tricálcico y la celulosa microcristalina. También se usa el ferrocianuro de potasio en la sal de mesa, alterando la cristalografía del cloruro de sodio (9).
8. Antiespumantes: Agentes antiespumantes Reductores de espuma	Sustancias que impiden o reducen la formación de espuma. Actúan aumentando la tensión superficial, haciendo que las espumas sean inestables. Entre las sustancias más comunes se encuentran el dimetil-polisiloxano, los ácidos grasos láurico, oleico, esteárico y palmítico, los estearatos de aluminio y de amonio y la oxiestearina (9).
9. Antioxidantes: Antioxidantes Antipardeamiento Sinérgicos de antioxidantes	Sustancias que prolongan la vida en almacén de los alimentos protegiéndolos del deterioro ocasionado por la oxidación y el enranciamiento (5). Algunos antioxidantes naturales son la lecitina, los tocotrienoles y los tocoferoles (vitamina E). Los antioxidantes sintéticos son donadores de protones como el butilhidroxianisol (BHA), el butilhidroxitolueno (BHT), la 2,4,5-trihidroxi-butofenona (THBP), el 4-hidroximetil-2,6-diterbutilfenol, la terbutilhidroquinona (TBHQ) y los galatos, no detienen la formación de radicales, pero reacciones con ellos, los estabilizan y producen radicales del antioxidante menos activos. Los antioxidantes contienen uno o más grupos hidroxilo que actúan en la iniciación y propagación de la oxidación al ceder un átomo de hidrógeno a los radicales ácido graso y a los hidroperóxidos, restaurando el ácido y el hidroperóxido. El BHA es una mezcla de dos isómeros, 2-BHA y 3-BHA. Al contener un solo grupo hidroxilo es muy lipofílico, así como el BHT; es muy útil en la prevención de la oxidación de aceites esenciales y pigmentos liposolubles. El BHT es más útil en grasas animales (9).
10. Colorantes: Colorantes de superficie Pigmentos de coloración y decoración	Sustancias que dan o restituyen color a un alimento, pueden ser naturales o sintéticos. Entre los naturales se encuentran los carotenoides, las xantofilas, las antocianinas, las betalainas, las clorofilas, el azafrán y el ácido carmínico, así como el caramelo, la harina de algodón tostada y parcialmente desengrasada, la riboflavina, entre otros. Los colorantes sintéticos son principalmente derivados azoicos (tartracina, azorrubina, rojo allura, etc.), quinoles, derivados de trifenilmetano, entre otros. El rojo 40 o allura es un polvo oscuro, estable a pH ácido, soluble en agua y en etanol al 50%. El amarillo 6 es la sal disódica del ácido 1-sulfonilazo-2-naftol-6-sulfónico, siendo un polvo naranja inodoro e higroscópico, soluble en agua, estable en ácidos y sensible a los agentes reductores (9).
11. Decolorantes: Blanqueadores	Aditivos alimentarios utilizados (no en las harinas) para decolorar un alimento. Los agentes clarificantes son adicionados para mejorar la apariencia de algunas bebidas como jugos de frutas, cerveza y vino, removiendo las partículas suspendidas o precipitadas y previniendo las reacciones oxidativas (7).
12. Edulcorantes: Edulcorantes intensos Edulcorantes masivos	Aditivos alimentarios (diferentes de los azúcares mono o disacáridos) que confieren a un alimento un sabor dulce. Dentro de los edulcorantes nutritivos con poder edulcorante similar al de la sacarosa se encuentran los mono y oligosacáridos como la sacarosa, fructosa, glucosa, lactosa, isoglucosa, miel de abeja, azúcar invertido, jarabe de maíz, entre otros, y los polioles como el sorbitol, xilitol, jarabe de glucosa hidrogenado, maltitol o manitol. En los edulcorantes con mayor poder edulcorante que la sacarosa se encuentran los sintéticos como el acesulfame K, el aspartame, los

Aditivo	Descripción
	<p>ciclamatos, la sacarina, la sacralosa y el alitamo, y los glicósidos y proteínas de origen vegetal como la glicirricina, dihidrochalconas, esteviósidos, taumatina, monelina y miraculina, entre otros.</p> <p>Los esteviósidos tienen 300 veces el poder edulcorante de la sacarosa, presentan un ligero sabor residual amargo, es más estable a pH menor a 4 y resiste tratamientos térmicos. La estructura del núcleo de esteviol es similar a las de las hormonas esteroides, por lo que se sospecha de posibles efectos antiandrógenos (9).</p>
<p>13. Emulsionantes: Agentes dispersantes Agentes enturbidadores Agentes tensoactivos Correctores de la densidad (de los aceites aromatizantes en las bebidas) Emulsionantes Estabilizadores de una suspensión Inhibidor de la cristalización Plastificantes</p>	<p>Sustancias que forman o mantienen homogéneos las emulsiones o alimentos de dos o más fases, evitando la sinéresis o separación de fases. Las emulsiones pueden ser de aceite en agua, de fase acuosa con gotas de aceite dispersas (helados, mayonesas, aderezos y leche) o de agua en aceite (margarina o mantequilla). Actúan en la interfase de la emulsión, por lo que también se denominan como surfactantes; son tensoactivos que reducen la tensión superficial haciendo que las dos fases se establezcan a través de un contacto estrecho. Los emulsionantes sintéticos pueden ser de carácter iónico (sales biliares, lecitina, proteínas y gomas) o no iónico (colesterol, saponinas y gomas). Son agentes antifílicos constituidos por dos fracciones diferentes, una hidrófila y otra hidrófoba o lipófila (9).</p>
<p>14. Espesantes: Agentes de soporte Agentes texturizadores Aglutinantes Espesantes Sinergista espesante</p>	<p>Aditivos alimentarios que acrecientan la viscosidad de un alimento; generalmente son polisacáridos que actúan como espesantes y estabilizantes (9). Son compuestos solubles en agua e hidrofílicos, usados para dispersar, estabilizar o prevenir la sedimentación de sustancias en suspensiones. Las gomas, almidones y pectina, entre otros, son los más comúnmente usados para este propósito (7).</p>
<p>15. Espumantes: Agentes de aireación Agentes de batido Agentes espumantes</p>	<p>Aditivos alimentarios que posibilitan la formación o el mantenimiento de una dispersión uniforme de una fase gaseosa en un alimento líquido o sólido; reducen la tensión superficial y provocan la formación de espumas estables. En esta categoría se incluyen varias proteínas de la leche, el trigo o la soya, adicionadas de mono y diglicéridos, y de algunas gomas (9).</p>
<p>16. Estabilizadores: Aglutinante Estabilizadores Estabilizadores coloidales Estabilizadores de emulsión Estabilizadores de espuma Sinergistas estabilizadores</p>	<p>Aditivos alimentarios que posibilitan el mantenimiento de una dispersión uniforme de dos o más sustancias. Su uso fundamental es para asegurar un atributo sensorial deseable, particularmente, en la estabilización de emulsiones y suspensiones, para mejorar la textura mediante la inhibición de la formación de cristales y el incremento de la viscosidad. Los estabilizantes también se utilizan como agentes espesantes, gelificantes, de suspensión y de glaseado, así como para controlar la fluidez y la retención de agua en productos diversos. Las propiedades de los estabilizadores se ven afectadas por el pH, la temperatura, la concentración, el peso molecular y las atracciones iónicas; ejemplos de algunos estabilizantes comunes son: alginato, carragenina, casina, la sal sódica de la carboximetilcelulosa, goma xantán, goma guar, y goma de algarrobo (7).</p>
<p>17. Gases de envasado</p>	<p>Aditivos alimentarios gaseosos, introducidos en un envase antes, durante o después de su llenado con un alimento, con la intención de proteger el alimento, por ejemplo, de la oxidación o descomposición (5).</p>
<p>18. Gasificantes</p>	<p>Aditivos alimentarios utilizados para introducir dióxido de carbono en un alimento. La adición de dióxido de carbono a la cerveza, jugos de fruta, vino y bebidas sin alcohol, mejora la percepción sensorial y provee sabores ligeramente ácido y picante, así como efervescencia. Normalmente, la carbonatación se realiza a presión alta y baja temperatura para permitir la solubilidad del dióxido de carbono (7).</p>
<p>19. Humectantes: Agentes de retención del agua/humedad Agentes humectantes Humectantes</p>	<p>Aditivos alimentarios que impiden la desecación de los alimentos contrarrestando el efecto de sequedad en la atmósfera. Entre estos se encuentran los polioles y polímeros como el glicerol, manitol, povidexrosa y propilen glicol (7).</p>
<p>20. Incrementadores de volumen: Agentes de relleno Incrementadores del volumen</p>	<p>Aditivos alimentarios que aumentan el volumen de un alimento sin contribuir significativamente a su valor energético disponible. Se usan para incrementar y estabilizar el volumen final durante el procesamiento y el almacenamiento. Normalmente, la adición de azúcares a la matriz alimentaria contribuye significativamente al incremento del volumen final; cuando se humecta con grasa,</p>

Aditivo	Descripción
	<p>permite capturar aire en sus cristales, y cuando se integra con harina, compete con el gluten por agua disipando las moléculas de esta proteína, de esta forma se mejora la ligereza de la masa y la textura; no obstante, cuando se sustituye el azúcar con edulcorantes bajo en calorías, no es posible este efecto por lo cual es necesaria la adición de incrementadores de volumen a alimentos sólidos y semilíquidos. El manitol, la metilcelulosa, la celulosa microcristalina y la polidextrosa son algunos de los agentes incrementadores de volumen más comunes (7).</p>
<p>21. Leudantes: Gasificantes</p>	<p>Aditivos alimentarios, o combinaciones de aditivos alimentarios, que liberan gas y, de esa manera, aumentan el volumen de una masa o rebozo; también son llamados polvos para hornear o leudantes químicos. Son mezclas de compuestos que tienen la propiedad de generar CO<sub>2</sub> al contacto con agua a una temperatura determinada, se usan como sustitutos de la fermentación con levaduras. Los polvos de hornear se componen de bicarbonato de sodio y un ácido o una sal ácida; el carbonato de amonio genera amoniaco y solo se utilizan en galletas o en masas con muy bajo contenido de humedad; el bicarbonato de potasio se emplea en productos sin sodio, aunque deja un sabor residual amargo; entre los ácidos y sales más comunes se encuentran el tartárico, el tartrato ácido de potasio (cremor tartrato), el sulfato sódico-alumínico, el ortofosfato monocálcico, el pirofosfato ácido de sodio y la glucono-<math>\delta</math>-lactona (9).</p>
<p>22. Propulsores</p>	<p>Aditivos alimentarios gaseosos que expulsan un alimento de un recipiente; también conocidos como propelentes, los aerosoles presurizados promueven la expansión de los alimentos y están en contacto íntimo con el mismo. Se clasifican de acuerdo con su estado físico y su uso depende de la necesidad en las propiedades fisicoquímicas. Los propelentes gaseosos no son tóxicos, no promueven sabores ni colores indeseados, no son inflamables y tiene bajo costo; los más comunes son el óxido nitroso y el dióxido de carbono, empleados en sistemas donde se buscan espumas y aerosoles. Los propelentes líquidos usados en aceites vegetales y productos emulsificados son el octafluorociclobutano y el cloropentafluoroetano, los cuales presentan baja inflamabilidad y no son tóxicos a bajas concentraciones (7).</p>
<p>23. Reguladores de acidez: Acidificantes Ácidos Agentes de regulación del pH Agentes reguladores Álcalis Bases Reguladores de acidez Soluciones reguladoras</p>	<p>Sustancias que controlan la acidez o alcalinidad de un alimento. Los acidulantes reducen o amortiguan el pH, actúan como conservantes, saborizantes, promotores de reacciones de curado, en los cárnicos, secuestrantes, modificadores de viscosidad, coagulantes de la leche, inhibidores de las reacciones de pardeamiento, hidrolizantes de la sacarosa y el almidón, promotores de la gelificación de pectinas, inhibidores de la cristalización de sacarosa, entre otras; se destacan los ácidos acético, adipico, benzoico, cítrico, fumárico, láctico, málico, propiónico, sórbico, succínico, tartárico, fosfórico y clorhídrico; tienen un sabor ácido propio de diferente intensidad y puede provocar otras percepciones sensoriales. El grado de acidez depende de la matriz alimentaria, algunos pueden intensificar el sabor de otras sustancias como los saborizantes sintéticos. Aunque no son antioxidantes como tal, pueden ejercer un efecto sinérgico en combinación con BHA, BHT y TBHQ. Además de los ácidos mencionados, se destacan los fosfatos, tartratos ácidos y la glucoronolactona como acidulantes (9).</p> <p>Los alcalinizantes, por su parte, se usan para el control del pH, generación de CO<sub>2</sub>, pelado alcalino de vegetales, estabilización de color de las aceitunas, obtención de proteínas de soya y gasificantes en panificación. Se destacan los bicarbonatos, hidróxidos, óxidos, carbonatos y fosfatos de sodio, calcio y magnesio (9).</p> <p>Los reguladores de pH (buffers y tampones) son sistemas integrados por un ácido débil y su sal; se utilizan para estabilizar el pH dentro de un intervalo deseado para evitar el deterioro de proteínas y pigmentos, entre otros (9).</p>
<p>24. Sales emulsionantes: Sales de mezcla Sales emulsionantes Sinérgico de sal emulsionante</p>	<p>Aditivos alimentarios que, en la fabricación de alimentos elaborados, se utilizan para reordenar las proteínas de estos, a fin de prevenir la separación de la grasa (5).</p>
<p>25. Secuestrantes</p>	<p>Aditivos que controlan la disponibilidad de un catión. Los secuestrantes son moléculas en las que dos o más de sus átomos se unen, mediante enlaces de coordinación, a un átomo de un metal. Se usan en la industria para evitar la posible acción adversa de iones de hierro, calcio y cobre, así como de otros cationes divalentes. Los más comunes son los ácidos cítrico, tartárico, málico, oxálico, succínico y fosfórico, los gluconatos, los hexametafosfatos, los fosfatos, los tartratos, tripolifosfatos y el</p>

Aditivo	Descripción
	<p>etilendiamintetraacetato de sodio (EDTA). En estas moléculas se encuentra un par de electrones sin compartir de los grupos hidroxilo, carbonilo, carboxilo, sulfhidrilo, oxígeno y nitrógeno, entre otros, capaces de establecer complejos con los iones metálicos. Normalmente, se emplean en combinación con antioxidantes para proteger los aceites insaturados y otras sustancias con enlaces dobles como la vitamina A y los carotenoides. La combinación antioxidante-secuestrante tiene un efecto sinérgico en el control de la oxidación. El uso excesivo de estos compuestos puede reducir la biodisponibilidad de algunos micronutrientes como el hierro, el zinc y el calcio (9).</p>
<p>26. Conservantes: Agentes antimicóticos Agentes de control de bacteriófagos Agentes fungistáticos Agentes inhibidores de mohos y hongos filamentosos Conservadores antimicrobianos Sinergistas antimicrobianos Sustancias conservadoras</p>	<p>Sustancias que prolongan la vida en almacén de los alimentos, protegiéndolos del deterioro ocasionado por microorganismos y algunas enzimas mediante la prevención, retardo o detención de la fermentación, enmohecimiento, putrefacción, acidificación u otra alteración de los productos. Se destacan los ácidos benzoico, sórbico, acético y propiónico, y sus sales, los parabenos, sulfitos, nitritos, nitratos antibióticos, pirocarbonato de etilo y los epóxidos. Los epóxidos tienen un efecto bactericida, mientras que los demás actúan como inhibidores del crecimiento microbiano (9).</p> <p>El benzoato de sodio se utiliza ampliamente en la industria, se encuentra naturalmente en la canela, el clavo, las ciruelas y otras frutas. Su efecto es óptimo a pH entre 2,5 y 4; controla el crecimiento de levaduras y bacterias, y en menor grado el de los hongos en productos ácidos como jugos de fruta, bebidas carbonatadas, postres, alimentos fermentados y mermeladas, entre otros. Es preferido a la forma ácida por su solubilidad, se emplean con frecuencia en mezcla con sorbatos para potenciar la función (9).</p> <p>El ácido sórbico y sus sales de sodio y potasio, se utilizan para inhibir el crecimiento de hongos y levaduras en alimentos con pH hasta de 6,5; la efectividad aumenta al reducir el pH. Se emplean en quesos, encurtidos, jugos de frutas, pan, vino, pasteles y mermeladas, entre otros; se prefiere el uso de las sales por su solubilidad. Se unen a las células microbianas, modificando la permeabilidad de la membrana y el metabolismo, aunque también es posible ocurra una interferencia con el sistema enzimático de las deshidrogenasas de los microorganismos. El sorbato de potasio es la sal más usada para el control de hongos, aunque también hay evidencia de su efectividad contra <i>Salmonella</i>, <i>S. aureus</i>, <i>Vibrio parahaemolyticus</i> y <i>C. botulinum</i>, por lo cual se ha sugerido como sustitutos de nitritos y nitratos en derivados cárnicos. Su acción puede mejorar en combinación con ácidos fórmico, cítrico o láctico (9).</p> <p>Los nitratos y nitritos tienen las funciones de desarrollar el color característico de las carnes curadas y la inhibición de <i>C. botulinum</i>, también contribuyen como estabilizantes de sabor. Los microorganismos presentes en la carne transforman los nitratos en nitritos, que a su vez se transforman en óxido de nitrógeno por el pH que prevalece en la carne, este es el agente activo en la generación de color. Los nitritos son más efectivos a pH 5,5; el efecto es sinérgico cuando se mezcla con NaCl u otros conservantes; los nitritos forman sustancias tóxicas para los microorganismos por sus reacciones con grupos sulfhidrilo de las proteínas o con monofenoles, también conservan el sabor de los productos cárnicos por una actividad antioxidante evitando el deterioro oxidativo de las grasas insaturadas (9).</p>
<p>27. Sustancias inertes: Agentes encapsuladores Diluyentes de otros aditivos alimentarios Disolventes inertes Sustancias inertes Sustancias inertes portadoras de nutrientes</p>	<p>Aditivos alimentarios que se utilizan para disolver, diluir, dispersar o modificar de otras maneras un aditivo alimentario o nutriente sin alterar su función (y sin generar por sí mismos efecto tecnológico alguno) con el fin de facilitar la manipulación, la aplicación o uso del aditivo alimentario o nutriente (5).</p>

Fuente: elaborada por los autores con información de Codex Alimentarius (5), Badui (2006) (9), Fennema (8) y Martins *et al.* (2019) (7).

## 2.2. Dosis máxima de uso

La DMU corresponde a la concentración más alta de un aditivo alimentario respecto a la cual el Codex Alimentarius ha determinado que es eficaz e inocua para un alimento o categoría de alimentos, expresada en mg/kg de alimento. Por otro lado, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), la dosis de uso óptima o recomendada depende del efecto técnico previsto y el alimento en particular en el que se emplearía el aditivo teniendo en cuenta las materias primas y todos los procesos incluidos en su manipulación (5).

Las condiciones de BPF incluidas en las disposiciones de Codex Alimentarius son (5):

- La cantidad de aditivo adicionado al alimento debe ser la mínima necesaria para obtener el efecto deseado.
- La cantidad de aditivo que llegue a formar parte del alimento como consecuencia de uso en las diferentes etapas de fabricación, elaboración o envasado del alimento, y no tenga como finalidad ningún efecto físico o técnico, se debe reducir a la menor cantidad posible.
- El aditivo debe ser de calidad alimentaria y se debe manipular de igual manera que un ingrediente alimentario.

### 2.2.1. Directrices para la formulación de las dosis máximas de uso de aditivos alimentarios

El Codex Alimentarius plantea una guía de directrices propuestas para el uso de aditivos alimentarios; en estas, se tiene en cuenta el nivel máximo de uso necesario para alcanzar el objetivo tecnológico y el límite fisiológico de ingesta diaria de alimentos y bebidas, entendido como la cantidad máxima de alimentos sólidos o bebidas que un grupo poblacional debe consumir a diario para suplir las necesidades fisiológicas, evitando los excesos y deficiencias de nutrientes (5).

#### 2.2.1.1. Principio básico para calcular las dosis de uso

- Directriz No. 1

La dosis y cantidades de los aditivos que se emplean en los cálculos, se deben expresar sobre la base de las sustancias para las cuales se ha asignado la IDA, por ejemplo, un ácido y sus sales. Respecto a los alimentos comercializados como concentrados o en polvo, que se deben reconstituir antes de ser consumidos, el cálculo de uso de los aditivos debe realizarse en el producto listo para el consumo (5).

#### 2.2.1.2. Estimación de la dosis de uso de aditivos alimentarios que no tienen IDA numérica

- Directriz No. 2: Aditivos alimentarios con IDA no especificada

Los aditivos alimentarios que cuentan con IDA no especificada se podrían emplear en todos los alimentos conforme con las BPF, sin embargo su uso no debe ser ilimitado; en estos casos el JECFA

considera que “sobre la base de los datos disponibles (químicos, bioquímicos, toxicológicos, y otros) la ingestión diaria total de la sustancia derivada de su uso en las dosis necesarias para lograr el efecto deseado, y de acuerdo con sus antecedentes aceptables en la alimentación, no represente un peligro para la salud” (5).

- Directriz No. 3: Aditivos alimentarios evaluados como aceptables para ciertos usos.

En algunos casos, una sustancia con un uso específico aceptable puede no tener asignada una IDA, para esta condición el aditivo solo debe autorizarse conforme a las condiciones especificadas; en caso de que se indique otro uso, el Comité del Codex sobre Aditivos Alimentarios (CCFA por sus siglas en inglés) debe solicitar al JECFA una nueva evaluación del aditivo de acuerdo con los usos propuestos (5).

#### 2.2.1.3. Estimación de la dosis de uso de aditivos alimentarios con IDA numérica

- Directriz No. 4: Fracciones de la IDA que se emplearán para los alimentos sólidos y las bebidas

Si un aditivo se usa en alimentos sólidos y en bebidas, es necesario asignar una fracción de la IDA para cada una de las aplicaciones. En primer lugar, se podría asignar la mitad de la IDA a cada alimento sólido y líquido, sin embargo, en casos particulares se deben asignar otras fracciones con el fin que esta suma no supere el valor de la IDA. Por ejemplo, fracción que debe utilizarse en alimentos sólidos (FS) =  $\frac{1}{4}$  y fracción que debe emplearse en bebidas (FB) =  $\frac{3}{4}$ ; así, si el aditivo se usa en alimentos sólidos solamente, entonces FS=1, y si el aditivo se utiliza solamente en bebidas FB=1 (5).

#### 2.2.1.4. Aditivos alimentarios que se emplean solo en alimentos sólidos (FS)

Los criterios de aceptabilidad de uso de los aditivos en alimentos sólidos se presentan en la **Tabla 2** de acuerdo con las directrices planteada por la norma CODEX STAN 192-1995 (5).

**Tabla 2.** Directrices para los aditivos alimentarios que se emplean solo en alimentos sólidos.

No.	Directriz	Criterio de aceptabilidad de la dosis de uso propuesta
5	Dosis de uso menores de FS x IDA x 40	Estos aditivos pueden ser adecuados para todos los alimentos.
6	Dosis de uso menores de FS x IDA x 80	El consumo diario de los alimentos que contienen el aditivo usualmente no es superior a la mitad de la ingesta total de alimentos sólidos prevista, es decir, 12,5 g/ kg pc/ día.
7	Dosis de uso menores de FS x IDA x 160	El consumo diario de los alimentos que contienen el aditivo usualmente no es superior a un cuarto de la ingestión total máxima de alimentos sólidos prevista (6,25 g/ kg pc/ día).
8	Dosis de uso menores de FS x IDA x 320	El consumo diario de los alimentos que contienen el aditivo usualmente no es superior a un octavo de la ingestión total máxima de alimentos sólidos prevista (3,13 g/ kg pc/ día).

No.	Directriz	Criterio de aceptabilidad de la dosis de uso propuesta
9	Dosis de uso mayores de FS x IDA x 320	Solo se debe aceptar para productos en que el cálculo de ingestión potencial de todos los usos propuestos demuestre que es poco probable que sobrepase la IDA, o si se emplean métodos más exactos de estimación de la ingestión del aditivo se demuestra que las dosis de uso son aceptables.

Fuente: elaborada por los autores con información del Codex STAN 192-1995 (5).

#### 2.2.1.5. Aditivos alimentarios que se emplean en las bebidas (FL)

Las directrices que enmarcan los criterios de aceptabilidad de uso de aditivos alimentarios en bebidas se muestran en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Directrices para aditivos alimentarios que se emplean en las bebidas.

No.	Directriz	Criterio de aceptabilidad de la dosis de uso propuesta
10	Dosis de uso menores de FL x IDA x 10	El uso de estos aditivos podría aceptarse para todas las bebidas.
11	Dosis de uso menores de FL x IDA x 20	Se aceptan las dosis propuestas si el consumo diario de las bebidas que contienen el aditivo no debe ser superior a la mitad de la ingestión total máxima prevista de la bebida, es decir, 50 ml/ kg pc/ día.
12	Dosis de uso menores de FL x IDA x 40	El consumo diario habitual de las bebidas que contienen el aditivo no debe superar el cuarto de ingesta total máxima de la bebida (25 ml/ kg pc/ día).
13	Dosis de uso menores de FL x IDA x 80	El consumo diario habitual de las bebidas que contienen el aditivo no debe superar el octavo de ingesta total máxima de la bebida (12,5 ml/ kg pc/ día).
14	Dosis de uso mayores de FL x IDA x 80	Debe aceptarse solo para los productos en los que el cálculo de la ingestión potencial demuestre que se sobrepase la IDA.

Fuente: elaborada por los autores con información del Codex STAN 192-1995 (5).

### 3. Metodología

#### 3.1. Información preliminar proporcionada por el MSPS y el Invima

La información inicial recibida del gestor del riesgo fue la evaluación adelantada por el Invima en los documentos “Priorización aditivos anteproyecto normativo para Minsalud 2019-2020” y “Conclusiones Evaluación de Exposición de los Aditivos más Utilizados en el País Conforme al Consumo de Alimentos según ENSIN 2015”, en el cual se priorizaron los alimentos de las categorías de mayor prevalencia de consumo según la ENSIN 2015 y los aditivos de mayor uso en las mismas según la información que reposa en las bases de datos de registros sanitarios del Invima. Con base en lo anterior, el Invima estimó el coeficiente de peligrosidad, calculando la exposición (**Ecuación 1**~~Error! No se encuentra el origen de la referencia.~~) y comparándola con la dosis de referencia toxicológica correspondiente para efectos no cancerígenos (**Ecuación 2**~~Error! No se encuentra el origen de la referencia.~~). De esta forma, identificó cuatro aditivos para los cuales las exposiciones estimadas resultaron superiores a las dosis de referencia toxicológica respectivas, como se muestra en la **Tabla 4**.

**Ecuación 1.** Cálculo de la exposición.

$$Exposición = \frac{Consumo\ alimento * DMU}{Peso\ Corporal}$$

**Ecuación 2.** Calculo de coeficiente de peligrosidad.

$$Coeficiente\ de\ peligrosidad = \frac{Exposición}{IDA}$$

**Tabla 4.** Aditivos identificados por Invima con exposiciones que exceden la dosis de referencia toxicológica.

Aditivo	Categoría alimento	Grupos de edad (años)			
		1-4	5-12	13-17	18-64
Nitritos	Quesos, kumis, yogur, suero costeño	x	x	--	--
Benzoatos	Golosinas	x	--	--	--
BHA	Golosinas	x	x	--	--
BHT	Golosinas	x	x	--	--
Benzoatos	Arepas	x	x	--	--
Nitritos	Embutidos cárnicos	x	x	x	x

Fuente: elaborado por los autores.

X: Exposición asociada a la DMU que supera la IDA.

--: Grupo de edad no priorizado.

Las categorías de alimentos y los aditivos priorizados, junto con las respectivas DMU empleadas para la evaluación desarrollada por el Invima, se muestran en el **Anexo 1**. Los valores de DMU se

tomaron de la norma general de aditivos alimentarios del Codex Alimentarius (CXS-192) (5); sin embargo, para nitritos en productos lácteos, el Invima empleó la DMU de nitratos en quesos madurados (35 mg/kg).

### 3.2. Exposición acumulada (evaluación determinística)

A partir de la información entregada por el gestor del riesgo, el grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) dio continuidad a la evaluación ampliando y refinando la exposición, evaluando la exposición acumulada con los enfoques determinístico y probabilístico. Esta evaluación de exposición acumulada busca establecer la suma total, por grupo de edad, de la exposición a un aditivo debida al consumo de todos los alimentos priorizados (10). La evaluación de exposición acumulada se calcula mediante la Ecuación 3; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y el resultado se compara también con la dosis de referencia toxicológica para obtener el coeficiente de peligrosidad para efectos en salud no cancerígenos (**Ecuación 2; Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (11); así, se tomaron los resultados del coeficiente de peligrosidad del trabajo previo realizado por el Invima y se sumaron para un mismo aditivo por cada grupo de edad. Los aditivos para los cuales la exposición acumulada fue mayor a la dosis de referencia toxicológica fueron priorizados para refinar la exposición por el método probabilístico.

**Ecuación 3.** Cálculo de exposición acumulada.

$$Exposición\ acumulada = \sum_{i=1}^n \frac{(consumo\ alimento)_i * DMU * FE_i * FP_i}{Peso\ Corporal}$$

### 3.3. Refinación de la exposición (evaluación probabilística)

La refinación de la exposición se realiza empleando el enfoque probabilístico que se basa en el método de Montecarlo y se caracteriza porque no utiliza un dato o valor para cada variable, sino que se requiere una serie o conjunto de datos para cada una de estas, de tal manera que puedan ser descritas por funciones de probabilidad. En este caso, el método realiza una simulación de lo que ocurriría en múltiples combinaciones aleatorias de los datos de consumo de alimentos, frecuencia de consumo y peso corporal de la población en estudio, y estima la probabilidad de ocurrencia de esas combinaciones, mostrando un escenario probable de la exposición al aditivo en la población (10).

#### 3.3.1. Datos empleados para la evaluación de la exposición probabilística

La información sobre el peso corporal, la frecuencia de consumo de alimentos y la cantidad diaria ingerida de alimentos fue obtenida de las bases de datos de ENSIN 2015, las cuales fueron depuradas a través del programa Stata® (versión 14).

De la base de datos de peso corporal (Antro.dta) se generaron matrices de datos por cada uno de los grupos de edad definidos y se obtuvieron los pesos promedio. Por otro lado, de la base de

frecuencia de consumo de alimentos (PISNSP.dta) se construyeron matrices de datos discriminadas por categoría de alimento y grupo de edad.

Finalmente, a partir de la base de datos del recordatorio de 24 horas (R24.dta), que recopiló la cantidad diaria ingerida de alimentos por individuo, se realizó un proceso de asignación de los alimentos disponibles a cada una de las categorías previamente priorizadas, tras lo cual se obtuvieron matrices de datos por categoría de alimento y grupo de edad. Se descartaron los valores atípicos superiores e inferiores al rango definido por la media, más o menos tres veces el rango intercuartílico.

### 3.3.2. Ajuste de distribución de las variables

Para cada una de las variables de entrada (consumo de alimentos, frecuencia de consumo de alimentos y peso corporal) se realizó un ajuste de distribución asignando una función de probabilidad al conjunto inicial de datos de cada variable. Para esto se introdujeron los datos en Excel®, y mediante el complemento @Risk® se seleccionó la función que mejor describía la distribución de acuerdo con el criterio estadístico de Kolmogorov-Smirnov.

### 3.3.3. Evaluación probabilística

Se introdujo el modelo matemático a @Risk®, para evaluar la exposición y a la vez comparar el resultado con la dosis de referencia correspondiente para efectos no cancerígenos (**Ecuación 4** *Error! No se encuentra el origen de la referencia.*), además para obtener una distribución de probabilidad del coeficiente de peligrosidad. Para cada una de las variables del modelo se utilizó la función de probabilidad seleccionada previamente y la simulación se basó en el método de Montecarlo empleando 1.000 iteraciones de manera predeterminada, y 10.000 iteraciones en los casos en los que el 100% de los resultados del coeficiente de peligrosidad superaran el valor de 1, el cual indica que la exposición sobrepasó la dosis de referencia toxicológica.

**Ecuación 4.** Calculo para coeficiente de peligrosidad.

$$\text{Coeficiente de peligrosidad} = \left( \frac{\text{Consumo alimento} * DMU}{\text{Peso Corporal}} \right) / IDA$$

### 3.3.4. Evaluación de efectos cancerígenos

De acuerdo con la caracterización toxicológica de los aditivos objeto de análisis realizada con base en la revisión de literatura científica, se identificaron los aditivos con efecto “probablemente carcinógeno para humanos” (categoría 2A) y “posiblemente carcinógeno para humanos” (categoría 2B) según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés). Para evaluar estos efectos, se estima el margen de exposición (MOE por sus siglas en inglés) (**Ecuación 5** *Error! No se encuentra el origen de la referencia.*), que es la relación entre la dosis de referencia toxicológica, conocida como el límite inferior del intervalo de confianza de la dosis de referencia (BMDL por sus siglas en inglés), y la exposición. El valor del MOE debe ser mayor a 100 para considerar que la exposición es segura (12,13). Estas comparaciones indican un nivel de

preocupación por la seguridad sobre la presencia de la sustancia cancerígena en el alimento con base en la cantidad ingerida, pero no cuantifican el riesgo. Para evaluar el MOE se empleó el enfoque probabilístico descrito en la sección anterior.

**Ecuación 5.** Calculo de la margen de exposición.

$$\text{Margen de Exposición} = \text{BMDL} / \left( \frac{\text{Consumo alimento} * \text{DMU}}{\text{Peso Corporal}} \right)$$

### 3.4. Caracterización toxicológica

En la caracterización toxicológica de los aditivos priorizados para la evaluación de seguridad, se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed, Science Direct, JECFA, EFSA y EPA, de 1990 a 2021, partiendo del nombre del aditivo en publicaciones relacionadas con estudios toxicológicos. En estos documentos se buscó la información correspondiente a los puntos de partida, como el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL por sus siglas en inglés), o el nivel sin efecto observable (NOEL por sus siglas en inglés) más bajo para el efecto adverso más sensible en salud, entre otros, indicando también la dosis de referencia toxicológica y la toxicocinética. Adicionalmente, se realizó la revisión de los posibles efectos cancerígenos y la clasificación la IARC.

## 4. Caracterización toxicológica de los aditivos alimentarios

En la **Tabla 5** se presenta la caracterización toxicológica de los aditivos priorizados por el gestor para el análisis, indicando la dosis de referencia toxicológica, el punto de partida para el cálculo de dosis de referencia, los efectos adversos en salud más relevantes y la toxicocinética.

**Tabla 5.** Caracterización toxicológica de los aditivos alimentarios.

Aditivo	Dosis de referencia toxicológica	Punto de partida	Efecto adverso en salud	Toxicocinética	Potencial de carcinogenicidad de acuerdo con la IARC
<b>Rojo ponceau (Ponceau 4R)</b> (14–18)	IDA 0,7 mg/kg pc/día	NOAEL 70 mg/kg pc/día (Estudio (6,11,14) realizado en ratón a 82 semanas)	Glomerulonefrosis	La absorción por vía oral es limitada. Se encontró retención a nivel fetal, sin evidencia de acumulación en ningún tejido. Se metaboliza mediante reducción azoica en el tracto gastrointestinal, obteniéndose como metabolitos el ácido naftiónico = ácido 1-amino-naftil-4-sulfónico y ácido 7-hidroxi-8-aminonaftaleno1,3-disulfónico. Se excreta por vía renal, biliar (30-45% sin cambios) y en su mayoría por vía fecal (90%; 25-35% sin cambios).	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>Rojo Allura</b> (15–19)	IDA 7 mg/kg pc/día	NOAEL 695 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata)	Ligera restricción del crecimiento observado principalmente en las crías F1 y F2.	La absorción por vía oral es limitada. Se encontró a nivel del intestino delgado de rata, probablemente debido a la adhesión a la pared intestinal. Se metaboliza mediante una azo-reducción en el tracto gastrointestinal, los dos metabolitos principales han sido identificados como aminas aromáticas, el ácido p-cresidina y sulfónico. La excreción ocurre por vía fecal (29% como el compuesto original) y de forma menor por vía renal.	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>Amarillo #6 (Sunset yellow)</b> (15–18,20)	IDA 1 mg/kg pc/día	NOAEL 500 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata a 90 días)	Agrandamiento del ciego y aumento testicular. Diarrea crónica.	La absorción por vía oral es limitada. El metabolismo ocurre por azo-reducción a ácido sulfanílico y ácido 1-amino-2-naftol-6-sulfónico a nivel del tracto gastrointestinal. Se excreta por vía biliar (3%), renal y fecal (0,8%).	Se dispone de inadecuada evidencia para clasificar la sustancia como agente carcinogénico en humanos. Sustancia clasificada en grupo 3 IARC.

Aditivo	Dosis de referencia toxicológica	Punto de partida	Efecto adverso en salud	Toxicocinética	Potencial de carcinogenicidad de acuerdo con la IARC
<b>Estevia</b> (17,18,21–23)	IDA 4 mg/kg pc/día	NOAEL 967 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata a 2 años)	No presentó efectos adversos.	La absorción por vía oral es completa. Se distribuye a nivel del tracto gastrointestinal, encontrándose a las 4 horas mayor concentración a nivel cecal. La mezcla de estevia, su derivado $\alpha$ -glucosa, esteviósido y rebaudiósido, se metabolizan de forma completa a esteviol en 24 horas a través de la microflora intestinal humana. El metabolismo del esteviósido ocurre a nivel de la microflora cecal a esteviol y esteviol-16,17 $\alpha$ -epóxido. El esteviol absorbido es conjugado a nivel hepático a acil-glucurónido que se excreta por vía biliar y renal. La excreción ocurre en las primeras 120 horas a nivel fecal (68,4%), aire espirado (23,9%) y a nivel renal (2,3%). En las primeras 72 horas, se excreta a nivel biliar (40,9%). El glucurónido de esteviol es excretado principalmente a nivel renal en las primeras 72 horas.	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>Nitritos (Nitrito de potasio y nitrito de sodio)</b> (17,18,24–26)	IDA 0,07 mg/kg pc/día	Ion nitrito NOEL 6,7 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata a 2 años)	Ion nitrito: alteraciones cardíacas y pulmonares.	La absorción por vía oral es completa. Se distribuye ampliamente por el organismo, encontrándose concentraciones más altas en otros tejidos comparados con la sangre. Tiene una disponibilidad del 100%. El nitrito se metaboliza a través de la microflora intestinal mediante reacciones de oxidación a nitrato, su principal metabolito. También se forman especies reactivas de oxígeno y compuestos N-nitrosos durante el metabolismo del nitrito en metabolitos menores. Mediante reducción se metaboliza a monóxido de nitrógeno y este mediante oxidación a nitrito y nitrato. La excreción ocurre por vía renal, encontrándose concentraciones de nitritos de 0,02% del contenido inicial y	Los nitratos o nitritos (ingeridos) bajo condiciones que resultan en nitrosación endógena están clasificados como probables carcinógenos (categoría 2A).
		Nitrito de sodio NOAEL 7,3 mg/kg pc/día	Nitrito de sodio y de potasio: aumento de los niveles de metahemoglobina.		
		Nitrito de potasio NOAEL 1,1 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata a 13 semanas)	Hipertrofia de las glándulas suprarrenales. Disminución de la concentración de aldosterona plasmática y corticosterona.		

Aditivo	Dosis de referencia toxicológica	Punto de partida	Efecto adverso en salud	Toxicocinética	Potencial de carcinogenicidad de acuerdo con la IARC
				nitratos en una concentración de 70-100%.	
<b>Hidroxianisol butilado (BHA)</b> (17,18,25,27,28)	IDA 1 mg/kg pc/día  BMDL <sub>10</sub> 83 mg/kg pc/día	NOAEL 100 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata)	Hiperplasia gástrica.  Efectos no carcinogénicos: Restricción del crecimiento, aumento de la mortalidad y efectos conductuales en las crías de la rata.	La absorción por vía oral es rápida. Se metaboliza a nivel del tracto gastrointestinal mediante reacciones de fase I y II, obteniéndose como metabolitos glucurónidos, sulfatos y fenoles libres, incluido el TBHQ producido por O-desmetilación. La excreción ocurre por vía renal y fecal.	<b>Posible carcinógeno para humanos.</b> Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.

Aditivo	Dosis de referencia toxicológica	Punto de partida	Efecto adverso en salud	Toxicocinética	Potencial de carcinogenicidad de acuerdo con la IARC
<b>Hidroxitolueno butilado (BHT)</b> (17,18,25,27,29)	IDA 0,25 mg/kg pc/día  BMDL <sub>10</sub> 247 mg/kg pc/día	NOAEL 25 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata a 2 años)	<p>Carcinoma hepatocelular.</p> <p>Efectos no carcinogénicos: Hepatotoxicidad.</p> <p>Evidencia de hiperactividad tiroidea caracterizada por reducción del tamaño folicular, ausencia o reducción de coloide, irregularidades en el contorno folicular, hiperemia y aumento en el número de células foliculares.</p> <p>Efectos sobre el tamaño de la camada, la proporción de sexos y aumento del peso corporal de las crías durante el período de lactancia.</p>	<p>La absorción por vía oral es rápida. Se distribuye a nivel hepático, renal, tejido adiposo y tracto gastrointestinal. Tiene una vida media de 9 a 11 horas. Se metaboliza a nivel del tracto gastrointestinal. Se han identificado más de 40 metabolitos de BHT en ratas, con formación de quinona metida. El metabolismo se caracterizó por la oxidación en uno o ambos grupos de terc-butilo, seguido de la conjugación y excreción de glucurónidos a través de la orina o las heces. En ratas, los principales metabolitos son: ácido 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzoico (ácido BHT); 2,6-di-terc-butil-4-hidroximetilfenol (BHT-alcohol); 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldehído (BHTaldehído) y meturo de quinona BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilen-2,5-ciclohexadien-1-ona, BHTQM). La excreción ocurre a nivel fecal (41-65%), renal (26-50%) y aire espirado (6-9%).</p>	<p><b>Se dispone de inadecuada evidencia para clasificar la sustancia como agente carcinogénico en humanos.</b></p> <p>Sustancia clasificada en grupo 3 IARC.</p>
<b>Fosfatos</b> (17,18,30,31)	IDA 40 mg/kg pc/día	NOAEL 76 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata a 2 años)	<p>Calcificación renal y la nefropatía tubular.</p> <p>Disminución del aumento del peso corporal.</p>	<p>El fosfato inorgánico utilizado como aditivo alimentario se disocia en el lumen gastrointestinal. El fosfato liberado se absorbe principalmente como ortofosfato libre en el intestino delgado en cantidades que oscilan entre el 55-90% de la dosis. La absorción de fosfato ocurre por difusión pasiva a nivel intestinal y mediante transporte activo dependiente de sodio; la disponibilidad de fósforo para la absorción intestinal puede estar limitada por el contenido de calcio de la dieta. El fósforo se distribuye ampliamente en todo el organismo. La excreción se realiza por vía renal mediante filtración glomerular y tubular.</p>	<p>Sustancia no clasificada por la IARC.</p>

Aditivo	Dosis de referencia toxicológica	Punto de partida	Efecto adverso en salud	Toxicocinética	Potencial de carcinogenicidad de acuerdo con la IARC
<b>Sorbitos</b> (17,18,25,32-34)	IDA 3 mg/kg pc/día (año 2015)  IDA 11 mg/kg pc/día (año 2019)	NOAEL 300 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata)	Disminución del promedio de la camada y del peso corporal. Retraso en el desarrollo funcional en cachorros F1. Disminución en la distancia anogenital en los cachorros F2.	No se dispone de datos sobre la biodisponibilidad del sorbato de potasio o el sorbato de calcio. Debido a las propiedades de ionización del ácido sórbico (pKa=4,76), las formas no ionizadas de los sorbatos deben absorberse mediante difusión a nivel gástrico. A nivel del intestino delgado, el sorbato de potasio y calcio debe disociarse en sus componentes: iones sorbato, potasio y calcio. Tiene una vida media de vida media es de 40 a 110 minutos. Se distribuye a nivel hepático, renal y muscular. Se excreta principalmente como dióxido de carbono expirado. El 2% y el 0,4% se excretaron por vía renal y fecal respectivamente.	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>Benzoatos</b> (16-18,35,36)	IDA 5 mg/kg pc/día	NOAEL 500 mg/kg pc/día (Estudio realizado en rata)	No se evidenciaron efectos sobre el crecimiento, fertilidad, lactancia o supervivencia.	El ácido benzoico, sus sales de sodio y potasio se absorben rápidamente por vía oral. Se metaboliza a nivel proximal del tracto gastrointestinal. El benzoato se conjuga con glicina para formar ácido hipúrico. El benzoato de calcio se disocia en ion calcio y benzoato. La excreción ocurre por vía renal como hipurato y benzoil glucurónido en 10 a 14 horas.	Sustancia no clasificada por la IARC.

Fuente: elaborada por los autores.

## 5. Resultados y análisis

### 5.1. Exposición acumulada y peligrosidad (evaluación determinística)

Los resultados de la evaluación determinística de la exposición acumulada por aditivo priorizado y grupo de edad se muestran en la **Tabla 6**. Para estos aditivos el coeficiente de peligrosidad calculado para la exposición acumulada fue superior o aproximada a 1, indicando que esta exposición por el consumo de todos los alimentos de las categorías señaladas excede la dosis de referencia toxicológica; esto indica que bajo este escenario existe un posible riesgo en la población, lo que suscita preocupación en salud pública por el desarrollo de efectos adversos en salud asociados a cada tipo de aditivo.

Se destaca la elevada peligrosidad de los benzoatos, principalmente en un escenario en el que para los niños entre 1 y 12 años, donde la exposición excede entre 4 y 5 veces la dosis de referencia toxicológica. Así mismo, la exposición para el grupo de nitritos excede la dosis de referencia entre 4 y 6 veces. Sin embargo, estos resultados podrían estar sobreestimados, considerando que el Codex Alimentarius no ha definido una DMU para nitritos en productos lácteos como los quesos, kumis, yogur y suero costeño.

**Tabla 6.** Evaluación determinística de la exposición acumulada para los aditivos priorizados: resultados del coeficiente de peligrosidad.

Aditivo	Categoría alimento	Grupos de edad (años)			
		1-4	5-12	13-17	18-64
<b>Amarillo 6</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Golosinas o dulces				
	Gaseosa, té y refrescos	0,99	--	--	--
	Alimentos integrales				
	Alimentos de paquete				
<b>Benzoatos</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Embutidos cárnicos				
	Pan				
	Arepa				
	Galletas	5,07	4,24	2,20	1,38
	Golosinas o dulces				
	Gaseosa, té y refrescos				
	Alimentos integrales				
	Bebidas energizantes				
<b>Fosfatos</b>	Leche				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Embutidos cárnicos				
	Pan	1,00	--	--	--
	Galletas				
<b>Nitritos</b>	Mantequilla, crema de leche y manteca de cerdo				
	Alimentos integrales				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño	5,76	4,79	2,11	1,62
	Embutidos cárnicos				

Aditivo	Categoría alimento	Grupos de edad (años)			
		1-4	5-12	13-17	18-64
<b>Rojo Allura</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Pan				
	Galletas				
	Golosinas o dulces	1,09	--	--	--
	Gaseosa, té y refrescos				
	Alimentos integrales				
<b>Rojo Ponceau 4R</b>	Alimentos de paquete				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Pan				
	Galletas	1,30	--	--	--
	Golosinas o dulces				
	Alimentos integrales				
<b>Sorbatos</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Embutidos cárnicos				
	Pan				
	Arepa				
	Galletas				
	Mantequilla, crema de leche y manteca de cerdo	1,06	--	--	--
	Golosinas o dulces				
	Gaseosa, té y refrescos				
	Alimentos integrales				
	Bebidas energizantes				
<b>Estevia</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Golosinas o dulces	1,23	1,06	--	--
	Gaseosa, té y refrescos				
	Bebidas energizantes				

Fuente: elaborada por los autores.

## 5.2. Refinación de la exposición (evaluación probabilística)

En la **Tabla 7** se presentan los resultados de la evaluación probabilística de la exposición para las duplas aditivo-alimento priorizadas por el Invima en la evaluación preliminar; los porcentajes presentados indican la proporción de la población que, bajo las condiciones analizadas, podrían estar en riesgo de exposición superior a la dosis de referencia toxicológica por el consumo de los alimentos evaluados. Para el caso de los benzoatos se encontró que el 5,4% de los niños entre 1 y 4 años podría estar en riesgo de ingerir este aditivo en niveles superiores a la dosis de referencia toxicológica por consumo de golosinas, mientras que para benzoatos en arepa se encontró que más del 30% de los niños entre 1 y 12 años estarían en riesgo de exposición superior a la dosis de referencia toxicológica por consumo de este alimento. La variable que más influye en el modelo es la cantidad de arepa ingerida a diario, debido a la variabilidad dentro de cada rango de edad. Cabe resaltar que, de acuerdo con los datos de ENSIN 2015, la prevalencia regional de consumo de arepa, en el grupo de 1 a 4 años, está entre 6,8% (región atlántica) y 27,2% (región central); mientras que, en el grupo de edad de 5 a 12 años, la prevalencia regional de consumo está entre 7,8% (región atlántica) y 43,9% (región central).

En el caso de los nitritos, se debe tener en cuenta que en la CXS 192-1995 no está permitido el uso de estos compuestos en productos lácteos (quesos, kumis, yogur, suero costeño) por lo cual la DMU no está definida y se tomó la DMU para nitratos en quesos madurados con el fin de dar continuidad y refinar la evaluación adelantada por el Invima; no obstante, aunque los nitritos se oxidan a nitratos por medio de la microflora intestinal (30), son especies químicas diferentes cuyas propiedades fisicoquímicas determinan que tengan dosis de referencia toxicológicas y objetivos tecnológicos distintos. De esta forma, no sería apropiado realizar esta aproximación y utilizar la DMU indistintamente. Lo anterior puede conllevar a una sobreestimación del riesgo en los casos en que se usó esta aproximación, como es el caso de los nitritos en productos lácteos en población infantil (niños entre 1 y 12 años), en donde más del 96% de los niños estarían en riesgo de una exposición superior a la dosis de referencia toxicológica por el consumo diario combinado de quesos, kumis, yogur y suero costeño.

Por otra parte, los resultados de la evaluación de nitritos en embutidos cárnicos indican que la proporción de la población que estaría en riesgo de exposición superior a la dosis de referencia toxicológica se reduce con el incremento de la edad, lo cual es un resultado esperado teniendo en cuenta que la exposición es inversamente proporcional al peso corporal de la población objeto de estudio. Aunque la exposición puede variar de acuerdo con la cantidad y frecuencia de consumo de estos alimentos, los porcentajes obtenidos suscitan preocupación si se proyectan al censo poblacional nacional, ya que, en los adultos entre 18 y 64 años, la población que estaría en riesgo es del 29,4%, en el grupo de edad entre 13 y 17 años, el 43,4%, en el grupo de 5 a 12 años, el 62,6% y en los niños entre 1 y 4 años, el 79,9%. Adicionalmente, al realizar el análisis de sensibilidad, la variable que tiene mayor influencia en el modelo es el consumo debido a las diferencias en las cantidades del alimento ingeridas diariamente dentro de cada grupo de edad, especialmente en los niños de 1 a 12 años.

**Tabla 7.** Evaluación probabilística de la exposición para los aditivos priorizados.

Aditivo	Categoría alimento	Grupos de edad (años)			
		1-4	5-12	13-17	18-64
<b>Nitritos</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño	96,9%*	98,9%*	--	--
<b>Benzoatos</b>	Golosinas	5,4%	--	--	--
<b>BHA</b>	Golosinas	8,1%	0,6%	--	--
<b>BHT</b>	Golosinas	16,3%	3,3%	--	--
<b>Benzoatos</b>	Arepas	37,9%	33,0%	--	--
<b>Nitritos</b>	Embutidos cárnicos	79,9%	62,6%	43,4%	29,4%

\* 10.000 iteraciones.

Fuente: elaborada por los autores.

Por otra parte, en la **Tabla 8** se presentan los resultados de la evaluación probabilística de la exposición acumulada para los aditivos y grupos de edad priorizados. La exposición acumulada de los aditivos evaluados por consumo de las categorías de alimentos mencionadas representa riesgo, bajo las condiciones del modelo, en más del 80% de la población para la mayoría de los aditivos y grupos de edad, y en menor grado para rojo ponceau (4R) en niños de 1 a 4 años con 37,8%.

**Tabla 8.** Evaluación probabilística de la exposición acumulada para los aditivos priorizados.

Aditivo	Categoría alimento	Grupos de edad (años)			
		1-4	5-12	13-17	18-64
<b>Amarillo 6</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Golosinas o dulces				
	Gaseosa, té y refrescos	90,2%	--	--	--
	Alimentos integrales				
	Alimentos de paquete				
<b>Benzoatos</b>	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Embutidos cárnicos				
	Pan				
	Arepa				
	Galletas	97,4%*	99,9%*	99,9%*	99,6%*
	Golosinas o dulces				
	Gaseosa, té y refrescos				
	Alimentos integrales				
	Bebidas energizantes				
<b>Fosfatos</b>	Leche				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Embutidos cárnicos				
	Pan	89,4%	--	--	--
	Galletas				
<b>Nitritos</b>	Mantequilla, crema de leche y manteca de cerdo				
	Alimentos integrales				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño	97,9%*	99,8%*	99,6%*	99,1%*
<b>Rojo Allura</b>	Embutidos cárnicos				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Pan				
	Galletas				
	Golosinas o dulces	86,4%	--	--	--
	Gaseosa, té y refrescos				
<b>Rojo ponceau 4R</b>	Alimentos integrales				
	Alimentos de paquete				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Pan	37,8%	--	--	--
	Galletas				
<b>Sorbatos</b>	Golosinas o dulces				
	Alimentos integrales				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Embutidos cárnicos				
	Pan				
	Arepa				
	Galletas	88,5%	--	--	--
	Mantequilla, crema de leche y manteca de cerdo				
	Golosinas o dulces				
Gaseosa, té y refrescos					
<b>Estevia</b>	Alimentos integrales				
	Bebidas energizantes				
	Quesos, kumis, yogur, suero costeño				
	Golosinas o dulces	83,1%	48,9%	--	--
Gaseosa, té y refrescos					
Bebidas energizantes					

\* 10.000 iteraciones.

Fuente: elaborada por los autores.

Según el modelo, en el caso de la estevia, el 48,9% de la población de niños entre 5 a 12 años podría estar en riesgo de una exposición acumulada superior a la dosis de referencia toxicológica, y en niños

de 1 a 4 años, el porcentaje es de 83,1%; sin embargo, cabe resaltar que la dosis de referencia toxicológica para este aditivo se estableció con el fin de evitar un consumo excesivo del mismo en niños, de acuerdo con lo señalado por el JECFA, teniendo en cuenta que la exposición estimada en la evaluación correspondiente no excedió la IDA en otros grupos de edad. Igualmente, dada la naturaleza conservadora de la estimación de la exposición alimentaria, basada en los niveles máximos de uso aplicados a todos los alimentos consumidos de las categorías con permisos de uso en los países evaluados, JECFA no consideró probable que los glucósidos de esteviol representen un problema de salud para ningún grupo de edad (31).

Al realizar los análisis de sensibilidad de cada evaluación, se identificó que las variables con mayor influencia en la variabilidad de los resultados de la peligrosidad son los hábitos de alimentación (cantidad de alimento ingerida diariamente y frecuencia de consumo) y el peso corporal. En general, los consumos de cada uno de los alimentos evaluados contribuyen de manera similar, y con rangos de variabilidad semejantes, al aumento de la peligrosidad, debido a una uniformidad en los hábitos de consumo dentro de un mismo grupo de edad; por el contrario, en cuanto al peso corporal dentro de cada grupo de edad y de acuerdo con lo esperado, se encuentra un mayor rango de variabilidad debido a la diferencia de pesos entre una edad y otra.

Lo anterior conllevaría a inferir que la DMU es determinante en la exposición por vía oral a estos aditivos, asumiendo que los aditivos se utilizan a este límite en los alimentos priorizados y bajo las condiciones consideradas en el análisis. Sin embargo, cabe resaltar que, como se mencionó previamente, la definición de la DMU se basa en la dosis de referencia toxicológica para exposición crónica (IDA), la cual cuenta con un factor de seguridad suficiente a partir de estudios de toxicidad.

### 5.3. Evaluación de efectos cancerígenos

Teniendo en cuenta la caracterización toxicológica (**Tabla 5**), se identificó como posible carcinógeno para humanos el aditivo BHA (grupo 2B). Al realizar la evaluación probabilística se encontró que, en niños de 1 a 4 años, el porcentaje de la población para la cual el MOE es menor a 100, correspondió al 4,3%; y en niños de 5 a 12 años, este porcentaje fue 0%. De esta forma, el resultado para niños de 1 a 4 años podría suscitar preocupación en salud pública por un posible aumento en la incidencia de hiperplasia gástrica en el 4,3% de la población en este grupo de edad expuesta a BHA por consumo de golosinas si los individuos las consumen todos los días con un contenido del aditivo igual a la DMU.

En el caso de los nitritos, si bien las sales de sodio y potasio no se encuentran clasificadas como posibles, probables o comprobados cancerígenos para humanos, pueden formarse nitrosaminas a partir de estos tres niveles: 1) en el producto en sí mismo, en el proceso de fabricación, 2) durante el calentamiento de los productos en el hogar y 3) endógenamente, en el tracto gastrointestinal (37). La IARC ha clasificado en el grupo 2A (18) a los nitrosos o nitritos (ingeridos) que bajo ciertas condiciones resultan en nitrosación<sup>1</sup> endógena. Esta clasificación como probables cancerígenos para humanos,

---

<sup>1</sup> Reacción química en la que los compuestos orgánicos se convierten en derivados que contienen el grupo funcional nitroso (NO).

fue otorgada dado que algunas nitrosaminas han mostrado efectos cancerígenos y genotóxicos en estudios toxicológicos (**Anexo 2**). No obstante, se debe tener en cuenta que en la elaboración de productos embutidos cárnicos es posible adicionar antioxidantes para impedir la oxidación de nitritos a nitratos y la formación de nitrosaminas (38).

#### 5.4. Incertidumbre asociada a las estimaciones

En la evaluación de seguridad, bajo el modelo planteado se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Las variables con mayor influencia en los resultados de la peligrosidad son los hábitos de alimentación (cantidad de alimento ingerida diariamente y frecuencia de consumo) y el peso corporal. Las variables de consumo contribuyen de manera similar al aumento de la peligrosidad, mientras que el peso corporal presenta un mayor rango de variabilidad dentro de cada grupo de edad, especialmente en población infantil (de 1 a 4 años y de 5 a 12 años) de acuerdo con los procesos de desarrollo y crecimiento.
- Dado que el enfoque del documento es evaluar la seguridad de las DMU, en las estimaciones se asumió que la concentración del aditivo en los alimentos priorizados corresponde a la máxima permitida por Codex Alimentarius. Lo anterior no implica que en la práctica se utilicen estas concentraciones y este escenario podría conllevar a una sobreestimación del riesgo.
- Las categorías de alimentos priorizadas por el gestor para el análisis no corresponden estrictamente a los grupos de alimentos para los cuales la DMU ha sido establecida, por lo cual en ciertos casos no se tuvieron en cuenta algunas DMU específicas para subgrupos de alimentos incluidos en la misma categoría. En este sentido, en la refinación se tomaron datos de consumo de alimentos que se ajustaran tanto como fuera posible a las categorías descritas en la norma para cada DMU evaluada.
- El grado en el cual las funciones de probabilidad seleccionadas a partir del ajuste de distribución, y utilizadas para describir los datos de consumo en el modelo probabilístico para cada categoría o grupo de categoría de alimentos, así como para el peso corporal por grupo de edad, es una fuente de incertidumbre asociada al modelo de evaluación de exposición probabilístico. Esta limitación se asocia principalmente a las categorías de alimentos con menor número de datos y a las colas de las funciones que consideran datos con tendencia al infinito o datos negativos.
- La evaluación de la DMU para nitritos en derivados lácteos es un escenario hipotético, dado que para este tipo de alimentos no se ha definido una DMU. Para este caso se evaluó la DMU correspondiente a nitratos en quesos madurados, dando continuidad a la evaluación inicial del Invima; sin embargo, los nitratos y nitritos son especies químicas diferentes, por lo cual no se considera apropiada esta aproximación y los resultados podrían no representar un escenario real indicando una sobreestimación de la exposición.

## 6. Conclusiones

Después de los análisis desarrollados se encontraron las siguientes conclusiones en relación a los términos de referencia:

TdR 1. ¿Cuál es la exposición asociada a las DMU de las duplas aditivo-alimento priorizadas por el Invima y el nivel de riesgo por grupos de edad?

Los resultados de la refinación de la evaluación de exposición y su nivel de riesgo con enfoque probabilística de las duplas aditivo-alimento priorizadas por el Invima se encuentran en la Tabla 7. Se evaluaron nitritos en productos lácteos (quesos, kumis, yogur, suero costeño) para escenarios de exposición para niños entre 1 y 12 años, y embutidos cárnicos para todos los grupos de edad, además de benzoatos en golosinas en niños de 1 a 4 años, y arepas en niños de 1 a 12 años, también BHT y BHA, en golosinas, en población infantil entre 1 y 12 años.

La exposición asociada a la DMU para estas duplas, bajo las condiciones del modelo, fue mayor a la dosis de referencia toxicológica en más del 95% de los resultados de la simulación para nitritos en productos lácteos en los grupos de edad evaluados. Esto indica que este porcentaje de la población infantil podría encontrarse en riesgo de presentar efectos adversos en salud asociados a nitritos mostrados en la Tabla 5. Sin embargo, el uso de estas sustancias no está autorizado en productos lácteos, por lo cual no se esperaría hallarlos en estos alimentos. En el caso de nitritos en embutidos cárnicos, se encontró que la exposición supera la dosis de referencia toxicológica en diferentes porcentajes en cada grupo de edad, con 79,9% para niños de 1 a 4 años, 62,6% en niños de 5 a 12 años, 43,4% en adolescentes entre 13 y 17 años, y 29,4% en adultos (18 – 64 años).

En el caso de los benzoatos en golosinas, la exposición podría superar la dosis de referencia toxicológica en 5,4% de la población entre 1 y 4 años. La exposición a este aditivo por consumo de arepas sería mayor a la dosis de referencia toxicológica en el 37,9% de los niños entre 1 y 4 años, y de 33% en los niños de 5 a 12 años.

Por otra parte, la exposición a BHA por consumo de golosinas podría superar la dosis de referencia toxicológica para efectos en salud no cancerígenos en 8,1% en niños entre 1 y 4 años, y en 0,6% en niños de 5 a 12 años. Ahora bien, considerando que este aditivo está clasificado en el grupo 2B de la IARC como posible carcinógeno para humanos, se encontró que la posible exposición en el 4,3% de la población infantil de 1 a 4 años podría suscitar preocupación en salud pública por un posible aumento en la incidencia de hiperplasia gástrica si los niños consumen golosinas con contenidos de BHA iguales a la DMU todos los días.

Finalmente, cabe resaltar que de acuerdo con la caracterización toxicológica y para efectos no cancerígenos se debe tener en cuenta que la dosis de referencia toxicológica (IDA) cuenta con un factor de seguridad que brindaría protección a la salud del consumidor, por lo tanto, el nivel de riesgo podría ser menor al estimado. Por otro lado, se debe considerar que en la práctica los aditivos posiblemente no se agreguen a los alimentos en las concentraciones límite establecidas en las DMU,

con lo que la exposición en este caso estaría sobreestimada y no reflejaría el uso tecnológico de los aditivos.

TdR 2. ¿Cuál es la exposición acumulativa asociada a las DMU de los aditivos identificados por el Invima y el nivel de riesgo por grupos de edad?

La exposición acumulada asociada a las DMU para los alimentos priorizados, obtenida por el enfoque determinístico, fue superior o igual a la dosis de referencia toxicológica para el amarillo 6 con valor de 0,99 para el coeficiente de peligrosidad en escenarios de exposición para niños de 1 a 4 años; para benzoatos con 5,07 para el grupo entre 1 y 4 años, 4,24 para niños de 5 a 12 años, 2,2 para adolescentes entre 13 y 17 años, y 1,38 para adultos entre 18 y 64 años; para fosfatos con 1 para niños de 1 a 4 años; para nitritos 5,76 en niños entre 1 y 4 años, 4,79 en niños entre 5 y 12 años, 2,11 en adolescentes entre 13 y 17 años, y 1,62 en adultos entre 18 y 64 años; para rojo allura con 1,09 para niños entre 1 y 4 años; para rojo ponceau 4R con 1,3 en niños de 1 a 4 años; para sorbatos con 1,06 en niños de 1 a 4 años; y finalmente, para estevia con 1,23 en niños entre 1 y 4 años, y 1,06 para niños entre 5 y 12 años.

De acuerdo con la evaluación probabilística, la exposición acumulada asociada a las DMU para los alimentos priorizados fue superior a la dosis de referencia toxicológica en el 90,2% de los resultados de la simulación correspondiente a amarillo 6 para niños de 1 a 4 años; en el caso de benzoatos, la exposición superó la dosis de referencia toxicológica en porcentajes entre 97,4% y 99,9% en todos los grupos de edad; para fosfatos, la exposición superó la dosis de referencia toxicológica para niños de 1 a 4 años en el 89,4% de los resultados; en el caso de nitritos, la exposición superó la dosis de referencia toxicológica en todos los grupos de edad en porcentajes entre 97,9% y 99,8%; para rojo allura, rojo ponceau 4R y sorbatos, la exposición para niños de 1 a 4 años fue mayor a la dosis de referencia toxicológica en 86,4%, 37,8% y 88,5%, respectivamente; finalmente, en el caso de la estevia, la exposición superó la dosis de referencia toxicológica en 83,1% para niños de 1 a 4 años y 48,9% en niños de 5 a 12 años.

Lo anterior indica que la exposición acumulada podría superar la dosis de referencia toxicológica en los porcentajes mencionados en las poblaciones correspondientes, de tal forma que éstas podrían encontrarse en riesgo de desarrollar los efectos adversos en salud asociados a cada aditivo; esto teniendo en cuenta que estos resultados fueron obtenidos bajo los parámetros considerados en el modelo.

En el caso de los nitritos, la exposición acumulada corresponde a la sumatoria de la exposición por productos lácteos y embutidos cárnicos, sin embargo, como se mencionó anteriormente, la norma CX-STAN 192 no establece una DMU para este aditivo en productos lácteos, por lo cual los porcentajes obtenidos reflejan una posible sobreestimación de la exposición y del riesgo; sin embargo, de acuerdo con el análisis de sensibilidad, el consumo de embutidos en todos los grupos de edad es el factor determinante en el aumento de la peligrosidad. Cabe resaltar que los nitritos o nitratos (ingeridos), que bajo ciertas condiciones resultan en nitrosación endógena, están clasificados como grupo 2A (“probablemente carcinógeno para humanos”) por la IARC, con lo cual los resultados

obtenidos podrían suscitar preocupación en salud pública por un posible aumento en el desarrollo de efectos cancerígenos y genotóxicos en la población.

TdR 3. ¿Cómo se determinan las DMU y cuál es la información necesaria para esta determinación?

De acuerdo con la revisión de la información disponible, la metodología que se usa para la determinación de las DMU es la que se establece en la norma general para aditivos alimentarios CODEX STAN 192; en esta se identifica como condición fundamental la aprobación de uso del aditivo por parte de JECFA y se indican diferentes directrices considerando la disponibilidad de la IDA, los hábitos de consumo de acuerdo con el límite fisiológico de ingesta de alimentos y bebidas, así como el estado físico de los alimentos.

De acuerdo con lo anterior, la información necesaria para esta determinación es:

- Ingesta diaria admisible del aditivo.
- El alimento o grupo de alimentos en los que se aplicará el aditivo.
- Los hábitos de consumo del alimento o alimentos del grupo en los que se empleará el aditivo, correspondientes al límite fisiológico de ingesta.
- El estado físico de los alimentos (sólidos o bebidas).

## 7. Recomendaciones

- Se recomienda al Ministerio de Salud y Protección Social promover el uso adecuado y responsable de aditivos de tal manera que se cumpla su objetivo tecnológico en niveles seguros para la salud de los consumidores.
- Teniendo en cuenta los resultados de esta evaluación y los elevados consumos de los alimentos priorizados en relación con la exposición a los aditivos evaluados, se recomienda al Ministerio de Salud y Protección Social prestar especial atención a los hábitos de consumo de los alimentos en los que se encuentran los nitritos, BHA, BHT, benzoatos, amarillo 6, fosfatos, rojo allura, rojo ponceau 4R y sorbatos, dando continuidad a los planes, programas y proyectos de promoción de hábitos de alimentación saludable.
- Tomando en consideración los efectos adversos en salud que pueden generarse por la ingesta crónica de BHA y nitritos, esto es la clasificación por parte de la IARC como posible (grupo 2B) y probable carcinógeno (grupo 2A), respectivamente, se sugiere al gestor evaluar estrategias para reducir el uso de estos aditivos especialmente en productos dirigidos a población infantil.
- Se recomienda al Ministerio de Salud y Protección Social y al INVIMA, generar estrategias para el fortalecimiento de la vigilancia de los aditivos alimentarios evaluados en los grupos de alimentos de mayor consumo con el fin de conocer la exposición a partir de los niveles de uso e identificar posibles condiciones de riesgo para la salud de la población colombiana.

## 8. Acrónimos, siglas y abreviaturas

BHA: Butilhidroxianisol.

BHT: Butilhidroxitolueno.

BMDL: Benchmark Dose Lower Confidence Limit o límite inferior de confianza de la dosis de referencia.

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

CCFA. Comité del Codex Alimentarius sobre Aditivos Alimentarios (siglas en inglés).

DMU: Dosis máxima de uso

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (siglas en inglés).

ENSIN: Encuesta Nacional de Situación Nutricional.

EPA: Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (siglas en inglés).

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (siglas en inglés).

FB: Fracción de bebidas

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (siglas en inglés).

FL: Fracción líquida.

FS: Fracción sólida.

GFSA: Base de datos en línea de la Norma General del Codex Alimentarius para los Aditivos Alimentarios (siglas en inglés).

IARC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (siglas en inglés).

IDA: Ingesta diaria admisible.

Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos.

JECFA: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (siglas en inglés).

MOE: Margen de exposición (siglas en inglés).



NOAEL: Nivel sin efecto adverso observable (siglas en inglés).

NOEL: Nivel sin efecto observable (siglas en inglés).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

## Referencias

1. Suarez-Diéguez T, González- Escalante E, Reséndiz- Martínez Y, Sánchez- Martínez D. La importancia de los aditivos alimentarios en los alimentos industrializados. *Educ y Salud Boletín Científico Ciencias la Salud del ICSa* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 24];2(4). Available from: <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n4/e5.html>
2. OMS. Aditivos Alimentarios [Internet]. Aditivos Alimentarios. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>
3. Alimentos M de S y PS-IN de V de M y. Acuerdo 003 de 2017 [Internet]. Colombia; 2017. Available from: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/349910/Acuerdo-003-de-2017.pdf/55bc0c8f-807d-2088-6175-5d546cf716fd>
4. Presidencia de la República. Decreto 2106 de 1983 [Internet]. Colombia; 1983. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-2106-de-1983.pdf>
5. CODEX. Norma General Para Los Aditivos Alimentarios Codex Stan 192-1995. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 13];53(9):1689–99. Available from: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/>
6. Ministerio de Salud y Protección Social. SOLICITUD DE UNA EVALUACIÓN DE RIESGO / DOCUMENTO CIENTÍFICO. Bogotá D.C.; 2021.
7. Martins FCOL, Sentanin MA, De Souza D. Analytical methods in food additives determination: Compounds with functional applications. Vol. 272, *Food Chemistry*. Elsevier Ltd; 2019. p. 732–50.
8. FENNEMA WR, Tannenbaum SR. *Introducción a la química de los alimentos*.
9. Badui Dergal S, Valdés Martínez SE. *Química de los alimentos*. Pearson Education; 2006.
10. FAO/WHO. Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food. In: Report of Joint FAO/WHO Consultation [Internet]. 2005 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <http://www.inchem.org/>
11. IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. International Programme on Chemical Safety. In: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. 2009. p. 1–34.
12. Use of the “margin of exposure” (MOE) approach for deriving risk-based action limits for carcinogens unintentionally present in food.
13. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *EFSA J*. 2005 Oct 1;3(10).
14. Aguilar UR, Charrondiere B, Dusemund P, Galtier J, Gilbert DM, Gott S, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive. *EFSA J* [Internet]. 2009;7(11):1328. Available from: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
15. P A, H K, J R-K. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2021 Aug 30];73(3):914–22. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26404013>
16. S K, MF J. Toxicology of food dyes. *Int J Occup Environ Health* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Aug 30];18(3):220–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026007/>

17. EPA. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential - Annual Cancer Report 2018 [Internet]. Environmental Protection Agency. 2018 [cited 2021 Aug 30]. Available from: <http://www.epa.gov/pesticide-reevaluation>
18. IARC. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
19. Charrondiere R, Dusemund B, Galtier P, Gilbert J, Gott DM, Grilli S, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of Allura Red AC (E 129) as a food additive. EFSA J [Internet]. 2009;7(11):1327. Available from: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
20. Charrondiere U, Dusemund B, Galtier P, Gilbert J, Gott D, Grilli S, et al. Suggested citation: EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ; Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive on request from the European Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive 1 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Comm EFSA J [Internet]. 2009;7(11):1330. Available from: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
21. DJ B. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. Food Chem Toxicol [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Aug 31];46 Suppl 7(7 SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556105/>
22. EFSA. Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. EFSA J [Internet]. 2010;8(4):1537. Available from: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
23. C U, R I, T M, EA P, E R, JM GS, et al. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem [Internet]. 2010 Apr 24 [cited 2021 Aug 31];8(2):113–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370653/>
24. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Jose Frutos M, et al. Re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) Panel members. EFSA J [Internet]. 2017;15(6):4786. Available from: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)
25. DV P, DF L. Safety aspects of food preservatives. Food Addit Contam [Internet]. 1992 [cited 2021 Aug 31];9(5):561–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1298662/>
26. M H, A R, S G, P D, KH E, B E, et al. Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Aug 31];59(1):106–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25164923/>
27. R K, H K. [Toxicology of the synthetic antioxidants BHA and BHT in comparison with the natural antioxidant vitamin E]. Z Lebensm Unters Forsch [Internet]. 1993 Apr [cited 2021 Aug 31];196(4):329–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493816/>
28. EFSA. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole – BHA (E 320) as a food additive. EFSA J. 2011;9(10):2392.
29. Aguilar R, Crebelli B, Dusemund P, Galtier J, Gilbert DM, Gott U, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA J. 2012;10(3):2588–90.
30. Younes M, Aquilina G, Castle L, Engel K-H, Fowler P, Jose Frutos Fernandez M, et al.

- Re-evaluation of phosphoric acid-phosphates-di-, tri-and polyphosphates (E 338-341, E 343, E 450-452) as food additives and the safety of proposed extension of use EFSA Panel on Food Additives and Flavourings ( Panel members. EFSA J [Internet]. 2019;17(6):5674. Available from: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)
31. M L, E G, IC F, N H, CA W, J B, et al. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Sep 6];15(8):482–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168066/>
  32. R W. Toxicology of sorbic acid and sorbates. *Food Addit Contam* [Internet]. 1990 [cited 2021 Sep 6];7(5):671–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2253811/>
  33. Aguilar F, Crebelli R, Domenico A Di, Dusemund B, Frutos MJ, Galtier P, et al. 4144 Suggested citation: EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). *Sci EFSA J*. 2015;13(6):4144.
  34. Younes M, Aquilina G, Castle L, Engel K-H, Fowler P, Jose Frutos Fernandez M, et al. Opinion on the follow-up of the re-evaluation of sorbic acid (E200) and potassium sorbate (E202) as food additives EFSA Panel on Food Additives and Flavourings ( Panel members. EFSA J [Internet]. 2019;17(3):5625. Available from: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)
  35. GC T, IA Q. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacol Ther* [Internet]. 1993 [cited 2021 Sep 6];60(1):63–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127924/>
  36. Aguilar F, Crebelli R, Domenico A Di, Dusemund B, Frutos MJ, Galtier P, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives; Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. *EFSA J*. 2016;14(3):110.
  37. S S Tema 5(e) del programa CX/FA 17/49/11 Diciembre de 2016 PROGRAMA CONJUNTO DE LA FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE ADITIVOS ALIMENTARIOS.
  38. Binstok GF. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES jcm megaman Reacciones entre sorbatos y nitritos en sistemas cárnicos.

### Anexo 1

Categorías de alimentos y aditivos priorizados por el INVIMA.

Categoría Priorizada	Aditivos más usados en la categoría	DMU mg/Kg	
<b>Leche (líquida o en polvo) sola o en preparaciones</b>	Fosfatos	1500	
	Sorbitos	1000	
	Fosfatos	4400	
	Nitritos	35	
	Natamicina	40	
	Bixina	25	
	Norbixina	25	
	<b>Queso, kumis, yogurt, queso crema o suero costeño</b>	Benzoatos	1000
		Sucralosa	400
		Stevia	330
		Acesulfame K	350
		Rojo 40	300
		Azul 1	150
		Amarillo 6	300
Rojo Punzó		150	
<b>Atún o sardinas</b>	Sin aditivos que tengan DMU	N/A	
<b>Embutidos (salchichas, salchichón, jamón, butifarra)</b>	Benzoatos	1000	
	Sorbitos	200	
	Nitritos	80	
	Fosfatos	1320	
	Nisina	25	
	Fosfatos	9300	
<b>Pan</b>	Benzoatos	1000	
	Sorbitos	1000	
	Metabisulfito de Sodio	No se permite	
	Rojo Punzo	50	
	Amarillo 5	300	
	Sucralosa	700	
	Stevia	No se permite	
	Amarillo 6	50	
Rojo 40	300		

<b>Categoría Priorizada</b>	<b>Aditivos más usados en la categoría</b>	<b>DMU mg/Kg</b>
<b>Arepa</b>	Azul 1	200
	Sorbatos	1000
	Benzoatos	1000
	Nitritos	No se permite
	Amarillo 5	300
<b>Galletas</b>	Fosfatos	9300
	Benzoatos	1000
	Sorbatos	1000
	Metabisulfito de Sodio	No se permite
	Rojo Punzo	50
	Amarillo 5	300
	Sucralosa	700
	Stevia	No se permite
	Amarillo 6	50
	Rojo 40	300
	Azul 1	200
<b>Mantequilla, crema de leche, manteca de cerdo</b>	Sorbatos	1000
	Annato	20
	Propionatos	No se permiten
	Fosfatos	880
	<b>Café</b>	Sin aditivos
<b>Panela, azúcar o miel</b>	Sin aditivos que tengan DMU	N/A
<b>Golosinas o dulces</b>	Rojo 40	200
	Azul 1	200
	Amarillo 5	300
	Amarillo 6	200
	Rojo Punzó	200
	Sorbatos	1500
	Benzoatos	1500
	BHA	200
	BHT	200
	Sucralosa	1000
	Acesulfame K	350
	Stevia	170
	Aspartame	500
	Sorbatos	500

<b>Categoría Priorizada</b>	<b>Aditivos más usados en la categoría</b>	<b>DMU mg/Kg</b>
<b>Gaseosas, té y refrescos (en polvo, caja, botella. No light)</b>	Benzoatos	250
	Rojo 40	300
	Amarillo 5	300
	Amarillo 6	100
	Rojo 2	50
	Sucralosa	300
	Acesulfame K	600
	Stevia	200
	Aspartame	600
<b>Alimentos integrales (pan, arroz, galletas, etc.)</b>	Fosfatos	9300
	Benzoatos	1000
	Sorbatos	1000
	Metabisulfito de Sodio	No se permite
	Rojo Punzo	50
	Amarillo 5	300
	Sucralosa	700
	Stevia	No se permite
	Amarillo 6	50
<b>Alimentos de paquete (papas, chitos, patacones, tocineta, etc.)</b>	Rojo 40	300
	Azul 1	200
	Amarillo 5	300
	Amarillo 6	200
	Rojo 40	200
	Azul 1	200
<b>Bebidas energizantes (por ejemplo: Red Bull, Vive100, Monster, Peak, etc.) Solo población &lt;13 años</b>	Rojo 2	200
	Stevia	200
	Sucralosa	300
	Acesulfame	600
	Aspartame	600
	Benzoatos	250
	Sorbatos	500

## Anexo 2.

Caracterización toxicológica de algunas nitrosaminas de importancia toxicológica

Aditivo	Dosis de referencia toxicológica BMDL <sub>10</sub>	Efecto adverso en salud	Potencial de carcinogenicidad de acuerdo con la IARC/EPA	Clasificación según IARC
<b>NDMA (Nnitrosodimetilamina)</b>	BMDL <sub>10</sub> 0,027 mg/kg pc/día	Genotóxico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Probable carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en el grupo 2A de la IARC.
<b>NMOR (Nnitrosomorfolina)</b>	BMDL <sub>10</sub> 0,7 mg/kg pc/día	Genotóxico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NMEA (Nnitrosometiletilamina)</b>	Sin dato	Positivo <i>in vitro</i> (Unión de ADN)	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NPYR (Nnitrosopirrolidina)</b>	BMDL <sub>10</sub> 0,16 mg/kg pc/día	Genotóxico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NDEA (Nnitrosodietilamina)</b>	BMDL <sub>10</sub> 0,018 mg/kg pc/día	Genotóxico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC..
<b>NPIP (N-nitrosopiperidina)</b>	Sin dato	Genotóxico <i>in vitro</i>	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NDPA (N-nitrosodi-npropilamina)</b>	Sin dato	Genotóxico <i>in vitro</i>	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NHPRO (Nnitrosohidroxiprolina)</b>	Sin dato	Sin dato	Se dispone de inadecuada evidencia para clasificar la sustancia como agente carcinogénico en humanos.	Sustancia clasificada en grupo 3 IARC.
<b>NPRO (N-nitrosoprolina)</b>	Sin dato	Test de Ames con datos negativos limitados.	Se dispone de inadecuada evidencia para clasificar la sustancia como agente carcinogénico en humanos.	

			Sustancia clasificada en grupo 3 IARC.	
<b>NSAR (N-nitrososarcosina)</b>	Sin dato	Ensayo mediado por el huésped con datos negativos limitados.	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NMA (Nnitrosometilanilina)</b>	Sin dato	Test de Ames con datos negativos limitados.	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>NDBA (Nnitrosodibutilamina)</b>	Sin dato	Genotóxico <i>in vitro</i>	Posible carcinógeno para humanos.	Sustancia clasificada en grupo 2B IARC.
<b>NDiBA (Nnitrosodiisobutilamina)</b>	Sin dato	Datos limitados de estudios <i>in vitro</i> (Test de Ames, V79/hprt)	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>NDBza (Nnitrosodibencilamina)</b>	Sin dato	Datos limitados de estudios <i>in vitro</i> (Test de Ames)	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>NHMTCA (N-nitroso-2-hidroximetiltiazolidina 4- ácido carboxílico)</b>	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>NTCA (N-nitrosotiazolidina-4- ácido carboxílico)</b>	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>NMTCA (N-Nitroso-2-metil-tiazolidina 4- ácido carboxílico)</b>	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.
<b>NPIC (N- ácido nitrosopípecólico)</b>	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sustancia no clasificada por la IARC.

Fuente: EFSA (24), EPA (17), IARC (18).