



La salud
es de todos

MinSalud

Metodología

Para la evaluación de riesgo de
nutrientes y sustancias
bioactivas relacionadas con la
nutrición





Metodología para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición

Grupo de Evaluación de Riesgos en
Inocuidad de Alimentos ERIA y Plaguicidas

Instituto Nacional de Salud
Ministerio de Salud y Protección Social
República de Colombia

Bogotá D.C. 2017

Metodología para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición

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

Bogotá D.C. 2019

ISSN: 2422-0965

Para citar: Instituto Nacional de Salud; Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos y Plaguicidas (ERIA). Metodología para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición. Bogotá, D.C., Colombia. 2017.

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; ERIA 2019

Todos los derechos reservados ©

Colombia, Diciembre de 2017



Martha Lucía Ospina Martínez
Directora General Instituto Nacional de Salud

Franklyn Edwin Prieto Alvarado
Director de Vigilancia y Análisis de
Riesgo en Salud Pública

Hernán Quijada Bonilla
Subdirector de Análisis de Riesgo y
Respuesta Inmediata

Oscar Pacheco García
Subdirector de Prevención Vigilancia y
Control en Salud Pública

Iván Camilo Sánchez Barrera
Coordinador Grupo de Evaluación de Riesgos en
Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas

Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de
Alimentos y Plaguicidas

Grupo de Comunicación del Riesgo



Alejandro Gaviria Uribe
Ministro de Salud y Protección Social

Carmen Eugenia Dávila Guerrero
Viceministra de Protección Social

Luis Fernando Correa
Viceministro de Salud Pública y Prestación de
Servicios (e)

Elkin de Jesús Osorio Saldarriaga
Dirección de Promoción y Prevención

Sandra Lorena Girón Vargas
Dirección de Epidemiología y Demografía



La salud
es de todos

MinSalud



Grupo de redacción

Jhonny Eddison Vargas Hernández
Nutricionista-Dietista, MSc. Genética Humana

Revisor científico nacional

Jhon Jairo Bejarano Roncancio
Nutricionista. Esp., Mg. Educación

Glosario

Adecuación de un nutriente. Nivel de ingesta de un nutriente, que no genera exceso ni deficiencia del mismo, que cubre las necesidades de un individuo teniendo en cuenta la etapa de la vida, el grupo de edad, el sexo, la condición fisiológica, etc.

Alimento. Todo producto natural o artificial, elaborado o no, que ingerido aporta al organismo los nutrientes y la energía necesarios para el desarrollo de los procesos biológicos.

Biodisponibilidad. Capacidad de un nutriente o sustancia bioactiva para ser absorbido por el organismo a partir de la combinación de alimento que componen la dieta y luego de acceder a los procesos metabólicos y fisiológicos; esta capacidad depende, entre otros factores, de la forma química del nutriente o sustancia bioactiva y su interacción con otros de estos componentes.

Biomarcador. Medición bioquímica, fisiológica, conductual o de otra índole dentro de un organismo que, dependiendo de la magnitud, puede reconocerse como causalmente asociado, predictivo o diagnóstico de una establecida o posible alteración en salud u enfermedad.

Efecto adverso en salud. Cambio en la morfología, fisiología, crecimiento, desarrollo, reproducción o esperanza de vida de un organismo, sistema, población o subgrupo de población que resulta en un deterioro en la capacidad funcional, una alteración en la habilidad para compensar el estrés adicional o en un incremento de la susceptibilidad a otras influencias ambientales.

Homeostasis. Tendencia a la estabilidad en los estados corporales normales (ambiente interno) del organismo, la cual se logra a través de un sistema de control activado por retroalimentación negativa (feedback).

Incertidumbre. Imperfección en el conocimiento sobre el estado o los procesos de la naturaleza.

Incertidumbre estadística. La aleatoriedad o el error proveniente de varias fuentes.

Ingesta de referencia (BI, por sus siglas en inglés). Cantidad de un nutriente o sustancia bioactiva que se espera resulte en un nivel de efecto predefinido. En otros documentos sobre evaluación de riesgo este término es referido como dosis de referencia (BMD, por sus siglas en inglés).

Ingesta dietética. Cantidad cuantitativa de un nutriente o sustancia bioactiva ingerida de una fuente que incluye, generalmente, alimentos y bebidas, alimentos fortificados, alimentos formulados

(funcionales), suplementos dietéticos/alimenticios, agua y otros productos no farmacológicos, tales como los botánicos y los extractos de plantas.

Ingesta habitual. Ingesta diaria promedio a largo plazo de un nutriente o sustancia bioactiva.

Ingesta máxima observada (HOI, por sus siglas en inglés). Nivel máximo de ingesta observado o administrado de un nutriente o sustancia bioactiva reportado en estudios de calidad aceptable. Este valor solo se estima cuando no sea posible establecer un UL debido a la ausencia de evidencia de efectos nocivos para la salud por la ingesta de nutrientes o sustancias bioactivas.

Nivel de efecto adverso no observado (NOAEL, por sus siglas en inglés). Concentración o cantidad más alta de una sustancia, estimada por observación experimental, que no causa una alteración adversa detectable en la morfología, capacidad funcional, el crecimiento, desarrollo o la expectativa de vida en el organismo blanco, bajo condiciones definidas de exposición.

Nivel de efecto más bajo observado (LOAEL, por sus siglas en inglés). Concentración o cantidad más baja de una sustancia, estimada mediante observación experimental, que causa una alteración adversa detectable en la morfología, capacidad funcional, el crecimiento, desarrollo o la expectativa de vida en el organismo blanco, bajo condiciones de exposición definidas.

Nivel superior de ingesta (UL, por sus siglas en inglés). Máximo nivel de ingesta habitual de todas las fuentes de un nutriente o sustancia bioactiva que se considera improbable que produzca un efecto adverso en la salud humana, el cual debe ser discriminado por edad, sexo, estado fisiológico, etc.

Nutriente. Cualquier sustancia química consumida normalmente como componente de un alimento que aporta energía o es necesaria para el crecimiento, el desarrollo y/o el mantenimiento de la salud, o cuya carencia hará que se produzcan cambios químicos o fisiológicos particulares.

Peligro. Propiedad inherente de un nutriente o sustancia bioactiva para causar efectos adversos en salud dependiendo del nivel de ingesta. En este caso, la propiedad inherente de un nutriente o sustancia bioactiva aplica, únicamente, para los efectos adversos en salud generados por ingestas excesivas.

Recomendaciones de ingesta de energía y nutrientes. Estimaciones cuantitativas (valores de referencia) de la ingesta de energía y nutrientes que se emplean en la planeación y evaluación de dietas para personas aparentemente sanas. En el caso colombiano, estas recomendaciones fueron establecidas en la Resolución 3803 de 2016 emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Requerimiento de nutrientes. Nivel más bajo de ingesta continua de un nutriente que, según un indicador de adecuación, mantiene el estado nutricional de un individuo aparentemente saludable.

Riesgo. Probabilidad de un efecto adverso en un organismo, sistema, población o grupo poblacional causado bajo circunstancias específicas por la exposición a un agente.

Riesgo nutricional. Función de la probabilidad de un efecto nocivo para la salud derivado de la ingesta insuficiente o excesiva de un nutriente o sustancia bioactiva y de la gravedad de dicho efecto, como consecuencia de un peligro o peligros asociados a los nutrientes o sustancias bioactivas presentes en los alimentos.

Suplemento dietario. Es aquel producto cuyo propósito es adicionar la dieta normal y que es fuente concentrada de nutrientes y sustancias bioactivas con efecto fisiológico o nutricional que puede contener vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, otros nutrientes y derivados de nutrientes, plantas, concentrados y extractos de plantas solas o en combinación.

Sustancia bioactiva. Compuestos no esenciales que se encuentran en la naturaleza, son parte de la cadena alimentaria, y se caracterizan por mostrar un efecto favorable sobre la salud humana.

Contenido

Introducción	13
1. Componentes de la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición	15
1.1. Identificación y caracterización del peligro	16
1.2. Descripción del nutriente o sustancia bioactiva	16
1.3. Búsqueda de información científica	17
1.4. Identificación de efectos adversos en salud	17
1.5. Selección del efecto adverso crítico en salud	19
1.6. Determinación del nivel superior de ingesta (UL)	19
1.7. Caracterización del peligro e identificación de grupos vulnerables	21
2. Evaluación de ingesta dietética	22
2.1. Especificación del tipo de evaluación de ingesta dietética	22
2.2. Determinación del consumo poblacional del nutriente o sustancia bioactiva	22
2.3. Incertidumbres asociadas con la evaluación de la ingesta dietética	23
3. Caracterización del riesgo	24
4. Material suplementario	28
4.1. Modelo FAO/OMS para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas	28

4.2. Uso de biomarcadores en la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas	31
4.3. Variabilidad e incertidumbre en la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas	33
4.4. Ingesta máxima observada (HOI)	34
4.5. Limitaciones u observaciones a los modelos de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas	35
4.6. Análisis de beneficio-riesgo aplicado a la alimentación y nutrición	36
5. Referencias	38

Tablas

Tabla 1. Métodos de escalamiento para la derivación del UL de adultos a niños.....	21
Tabla 2. Aspectos importantes que considerar dentro de la etapa de caracterización del riesgo	24
Tabla 3. Ejemplos de la presentación del riesgo en las caracterizaciones de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas	26
Tabla 4. Modelo FAO/OMS para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas	28
Tabla 5. Identificación de efectos adversos en salud	32
Tabla 6. Ejemplos de factores de incertidumbre usados en toxicología.....	33
Tabla 7. Pasos para derivar un factor de incertidumbre compuesto.....	34
Tabla 8. Limitaciones u observaciones a los modelos de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas	35

Introducción

La evaluación del riesgo, junto con la gestión y comunicación del riesgo, constituye uno de los principales componentes del análisis de riesgo, siendo este último uno de los insumos vitales para la toma de decisiones en salud pública en materia de alimentación y nutrición (FAO/OMS, 2009, 2016, FAO/WHO, 2006, 2009; Institute of Medicine (IOM), 2007; Taylor y Yetley, 2008). La evaluación del riesgo es un proceso basado en la ciencia en el que se estima el riesgo de un organismo, sistema, población o grupo poblacional, teniendo en cuenta las incertidumbres asociadas, luego de la exposición de estos a un agente de naturaleza química o biológica (FAO/OMS, 2009; FAO/WHO, 2006, 2009).

El interés en el establecimiento de un modelo específico para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición se fundamentó, principalmente, en una preocupación vinculada al incremento en la disponibilidad, acceso y consumo de suplementos, alimentos fortificados, alimentos funcionales, formulas nutricionales especiales, productos botánicos, etc., lo cual ha derivado en un aumento en los niveles de ingesta de nutrientes y sustancias bioactivas que podrían, en última instancia, generar efectos adversos sobre la salud humana (FAO/WHO, 2006, 2009; Taylor y Yetley, 2008).

Algunas aproximaciones a la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición han sido desarrolladas por autoridades nacionales y/o regionales reconocidas desde hace varios años, aunque las mismas se han enfocado, principalmente, en las vitaminas y los minerales (FAO/WHO, 2006; Renwick y Walker, 2008; Taylor y Yetley, 2008). En 2005, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevaron a cabo un encuentro científico en el que se construyó un modelo general para la evaluación de riesgo de nutrientes y otras sustancias relacionadas, aunque estas últimas no fueron especificadas, el cual buscaba armonizar los distintos enfoques, facilitar el desarrollo de las evaluaciones de riesgo en los distintos países y favorecer el comercio internacional (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006).

El modelo FAO/OMS se fundamentó en las evaluaciones de riesgo previamente desarrolladas por distintas autoridades nacionales y/o regionales, tales como el EFSA/SCF (European Food Safety

Authority (EFSA), 2004; Scientific Committee on Food (SCF), 2000, 2002), el EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), 2003) y el IOM (Institute of Medicine (IOM), 1998, 2000a, 2000b)¹, en lo establecido en los modelos utilizados para la evaluación de riesgo de aditivos, compuestos químicos, contaminantes, alérgenos o microorganismos contenidos en los alimentos o productos alimenticios y con base en dos aspectos diferenciadores de los nutrientes, aunque no necesariamente de las sustancias bioactivas, tales como la esencialidad de su consumo a lo largo de la vida y la posibilidad de desarrollo de efectos adversos en salud por ingestas deficientes o excesivas (FAO/WHO, 2006, 2009; Institute of Medicine (IOM), 2007).

Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando lo indicado en la evidencia científica reciente, en el presente documento se resume algunos de los aspectos más relevantes sobre el proceso de evaluación de riesgo aplicado a los nutrientes y las sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición, además, se pretende constituir una guía para el desarrollo de dicho proceso por parte de todas las instancias interesadas en el país, particularmente, del grupo ERIA y Plaguicidas del Instituto Nacional de Salud, ya que esta es la dependencia responsable de todos los aspectos relacionados con la inocuidad de alimentos en el territorio nacional.

¹ **EFSA/SCF**. European Food Safety Authority, European Union and (the former) Scientific Committee on Food, European Commission. **EVM**. Expert Group on Vitamins and Minerals, Food Standards Agency, United Kingdom. **IOM**. Institute of Medicine of the National Academies, United States of America and Canada.

1. Componentes de la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición

Aspectos clave

- La evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición requiere de la conformación de un equipo interdisciplinario integrado por nutricionistas, médicos, veterinarios, ingenieros o químicos de alimentos, fisiólogos, patólogos, bioquímicos, genetistas, toxicólogos, estadísticos y epidemiólogos.
- Los nutrientes, a diferencia de otros componentes de los alimentos objeto de las evaluaciones de riesgo, exhiben roles genéticos, bioquímicos y fisiológicos distintivos en los organismos, por lo que un consumo óptimo de los mismos es esencial para la vida. Adicionalmente, los nutrientes tienen la capacidad de generar un riesgo dual sobre la salud, ya que las ingestas deficientes o excesivas de los mismos inducen la aparición de efectos adversos.
- Las sustancias bioactivas constituyen un conjunto de componentes contenidos en los alimentos que, aunque no se consideran esenciales como los nutrientes, han mostrado tener efectos favorables sobre la salud humana en ciertos niveles de ingesta, no obstante, es posible que su consumo excesivo también genere algún tipo de efecto adverso.
- Los niveles corporales de un nutriente o sustancia bioactiva dependen de la forma química de los mismos, de las características de la matriz en la que están contenidos para su consumo, de la eficiencia de su absorción a través del tracto gastrointestinal (donde las interacciones entre los distintos componentes de la dieta adquieren una gran importancia), de las actividades de un conjunto de mecanismos reguladores (denominados homeostáticos) y de las características particulares de los individuos, tales como la edad, el sexo, los estados fisiológicos especiales (ej., embarazo, lactancia), el componente genético y epigenético, etc.
- Los efectos adversos en salud vinculados con la ingesta de nutrientes o sustancias bioactivas se caracterizan por afectar a todo el organismo (efecto sistémico) o algún componente particular de este (efecto local), por ser de naturaleza aguda o crónica, por ser variable en su severidad y por estar condicionado a características particulares de los individuos, tales como la edad, el sexo, los estados fisiológicos especiales (ej., embarazo, lactancia), el componente genético y epigenético, etc.

El análisis de riesgo en general, y la evaluación de riesgo en particular, parte de un requerimiento realizado por el gestor del riesgo o la instancia nacional encargada de la toma de decisiones en materia de salud (FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008). Este requerimiento, materializado en un documento denominado términos de referencia, consiste en el planteamiento y justificación de un

problema, con potencial impacto sobre la salud de la población, que el gestor del riesgo considera deber ser analizado desde diversos enfoques, incluidos aquellos basados en la ciencia, con el fin de obtener un insumo para la toma de decisiones políticas y/o regulatorias (Aggett, 2007; FAO/OMS, 2016; FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008).

Una vez establecido el problema se inicia con el proceso de evaluación del riesgo por parte de la instancia nacional asignada para tal fin (evaluador de riesgo), para lo cual se debe garantizar una completa independencia con el propósito de asegurar la transparencia y objetividad científica (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008). En el caso de la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas relacionadas con la nutrición, considerando las pautas indicadas por los expertos que participaron en el encuentro científico de la FAO/OMS, se ha establecido un proceso consistente en tres pasos principales, que deben estar claramente documentados, los cuales serán descritos en los siguientes apartados: i) identificación y caracterización del peligro, ii) evaluación de ingesta dietética y iii) caracterización del riesgo (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008).

1.1. Identificación y caracterización del peligro

En esta etapa de la evaluación de riesgo se busca identificar y seleccionar los peligros, particularmente, los efectos adversos en salud o sus posibles biomarcadores, asociados con la ingesta de nutrientes y sustancias bioactivas, establecer los niveles de ingesta de estos componentes de la dieta que están vinculados con dichos efectos adversos, teniendo en cuenta las incertidumbres relacionadas, y caracterizar dichos efectos adversos o biomarcadores e identificar los grupos poblacionales potencialmente vulnerables (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008).

1.2. Descripción del nutriente o sustancia bioactiva

La descripción del nutriente o sustancia bioactiva objeto de la evaluación de riesgo es una actividad previa muy relevante para el proceso de identificación y caracterización de peligros, especialmente, considerando la diversidad de disciplinas que están involucradas en dicho proceso. En esta descripción es importante señalar aspectos relacionados con las recomendaciones de ingesta del nutriente o sustancia bioactiva -establecidas en la Resolución 3803 de 2016, en el caso colombiano, (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016), las posibles formas químicas de estos (naturales y artificiales), las fuentes dietéticas más importantes de los mismos, las matrices en las que ellos son comúnmente suministrados para el consumo, las interacciones con otros componentes de la dieta y el efecto de estas, los mecanismos de digestión, absorción, metabolismo, distribución, almacenamiento, excreción, etc.,

la regulación homeostática, los mecanismos de acción dentro del organismo, etcétera (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009; Institute of Medicine (IOM), 2007).

1.3. Búsqueda de información científica

En el proceso de búsqueda de información científica relevante acerca de los posibles efectos adversos en salud vinculados con la ingesta excesiva de nutrientes o sustancias bioactivas debería considerarse, preferiblemente, fuentes de información primaria en el modelo humano y animal, no obstante, debe tenerse presente que la gran mayoría de la evidencia disponible no ha sido orientada hacia la evaluación de la seguridad o la caracterización del peligro, sino más bien hacia la determinación de los efectos benéficos del consumo de estos componentes de la dieta sobre la salud (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009; Institute of Medicine (IOM), 2007; Renwick y Walker, 2008; Taylor y Yetley, 2008).

Por otro lado, es importante que aspectos como la descripción de los criterios de búsqueda de literatura, las ecuaciones de búsqueda utilizadas, las bases de datos científicas consultadas, el tipo de información abstraída de las fuentes obtenidas, los métodos empleados para la síntesis, clasificación de la calidad y selección de la información, la descripción de la consistencia de las fuentes seleccionadas dentro y entre las diversas aproximaciones y la forma de presentación de los resultados obtenidos sean claramente documentados (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008).

1.4. Identificación de efectos adversos en salud

La identificación de los efectos adversos en salud es un procedimiento iterativo, puesto que, en la medida en que se avanza en el mismo, se pueden establecer nuevas necesidades que implican volver a alguna fase previa para obtener mejores resultados (FAO/WHO, 2006). Por otro lado, el juicio científico constituye un factor importante, ya que la evidencia científica disponible suele ser limitada y se requiere de un gran esfuerzo para combinar los datos de las distintas fuentes de manera que puedan dar respuesta al problema objeto de análisis (FAO/WHO, 2006, 2009).

La determinación de los efectos adversos en salud puede partir de la revisión de reportes previos sobre evaluaciones de riesgo de nutrientes o sustancias bioactivas (European Food Safety Authority (EFSA), 2004, 2006; Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), 2003; Institute of Medicine (IOM), 1998, 2000a, 2000b, Scientific Committee on Food (SCF), 2000, 2002). No obstante, dada la actualización constante de la información científica, es necesario que se realice una exploración exhaustiva de los datos existentes para el modelo humano, animal e in vitro con el fin de lograr un amplio grado de comprensión de la naturaleza de las potenciales relaciones ingesta-efecto (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009; Renwick y Walker, 2008). Adicionalmente, es importante que en estas pesquisas se

considere información acerca del efecto de estos componentes de la dieta sobre el comportamiento de biomarcadores válidos, los cuales constituyen un tipo de evento genético, bioquímico, morfológico o fisiológico particular que es reversible y fácilmente caracterizable en un organismo (ej., nivel de lípidos en sangre), que tiene un vínculo predictivo, causal o diagnóstico con uno o varios efectos adversos específicos y que se manifiesta con gran antelación a la aparición de dichos efectos adversos (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009).

La calificación de la calidad de la información obtenida es un procedimiento clave, ya que tiene una gran influencia sobre la interpretación de los datos, así como sobre la identificación y determinación de la magnitud de las fuentes de variabilidad e incertidumbre (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006). El sistema empleado para calificación de calidad de la información científica obtenida debe ser claramente descrito y consistente con las características de los distintos tipos de diseño de estudio existentes, ya que para cada uno de ellos se aplica una serie de criterios particulares (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007).

La identificación de las posibles fuentes de variabilidad e incertidumbre es un aspecto clave en esta fase de la evaluación del riesgo, ya que estos son determinantes para la cuantificación del nivel superior de ingesta (UL) (Aggett, 2007, 2010; FAO/WHO, 2006; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008). La variabilidad esta principalmente representada por las diferencias interindividuales producto de la edad, el sexo, el componente genético y epigenético, la composición de la microbiota, etc., las cuales afectan la biodisponibilidad y respuesta a los nutrientes o sustancias bioactivas (Aggett, 2007, 2010; FAO/WHO, 2006; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008; Institute of Medicine (IOM), 2007). Las incertidumbres, cuya naturaleza es desconocida, en esta etapa suelen estar vinculadas con la disponibilidad y calidad de las fuentes de información seleccionadas, la representatividad de los modelos animales en el contexto humano, la extrapolación de los hallazgos de modelos no humanos, etcétera (Aggett, 2007, 2010; FAO/WHO, 2006; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008; Institute of Medicine (IOM), 2007; Renwick y Walker, 2008).

Finalmente, la información derivada de esta etapa debe ser documentada en tablas de resumen que contengan datos de los autores y revistas, de los aspectos investigados en el estudio, de las características de los individuos (edad, sexo, raza, etc.), animales o modelos celulares/tisulares analizados (especie, cepa, etc.), del tipo de estudio y del tamaño de la muestra, de la naturaleza del nutriente o sustancia bioactiva (forma química, matriz que lo contiene, etc.), de los rangos de ingesta del nutriente o sustancia bioactiva, del periodo de consumo del nutriente o sustancia bioactiva, del patrón de ingesta de las fuentes alimenticias y no alimenticias del nutriente o sustancia bioactiva, de los métodos de evaluación de ingesta dietética, de las relaciones ingesta-efecto, de la naturaleza del efecto adverso en salud o su biomarcador, del efecto del tamaño, de los factores de confusión, etcétera (FAO/WHO, 2006).

1.5. Selección del efecto adverso crítico en salud

Con base en la información resumida en el paso anterior, se procede a la determinación del efecto adverso crítico en salud, el cual será el insumo para la derivación del nivel superior de ingesta (UL) (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009). En general, el efecto adverso crítico en salud seleccionado es aquel que se presenta en el nivel de ingesta más bajo dentro del espectro de opciones disponibles, no obstante, otro criterio empleado puede estar relacionado con el nivel de ingesta asociado al grupo poblacional más sensible o a la pendiente más pronunciada de la curva ingesta-efecto (FAO/WHO, 2006, 2009). Si bien, la severidad del efecto adverso en salud no constituye un criterio para la selección del efecto adverso crítico, este aspecto debe ser tenido en cuenta como una posible fuente de incertidumbre (FAO/WHO, 2006, 2009).

Los evaluadores de riesgo deben enfocarse en los niveles de ingesta que favorecen el desarrollo de aquellos efectos adversos en salud identificados, realizando una evaluación independiente de los datos de estudios en humanos y animales, esto debido a que los niveles de ingesta difieren entre las especies (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006). Además, en caso de que la selección del efecto adverso crítico en salud se base en evidencia de modelos animales, es necesario que los evaluadores de riesgo tengan presente si dicho modelo es adecuado para derivar conclusiones en humanos en términos de la edad, del sexo, del estado fisiológico, de la sensibilidad, etcétera (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006). Finalmente, vale la pena señalar que, si los datos lo permiten, distintos efectos adversos críticos en salud de poblaciones con diferencias en edad, sexo, estado fisiológico, etc., pueden ser seleccionados como base para establecer el nivel superior de ingesta (UL) (FAO/WHO, 2006).

1.6. Determinación del nivel superior de ingesta (UL)

Una vez el efecto adverso crítico en salud haya sido seleccionado es necesario realizar una evaluación ingesta-respuesta, el cual es un proceso complejo en el que se describe de manera exhaustiva la relación entre distintos niveles de ingesta del nutriente o sustancia bioactiva, la ocurrencia del efecto adverso crítico en salud y el cambiante impacto (severidad) de este último (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009). La ingesta, en este caso, puede ser entendida como la cantidad de un nutriente o sustancia bioactiva consumida por los individuos o como el nivel de un biomarcador corporal indicativo del estado de estos luego de su absorción en el tracto gastrointestinal (FAO/WHO, 2006). El resultado de la evaluación ingesta-respuesta puede ser representado por uno de tres posibles valores de acuerdo con la evidencia científica disponible: i) ingesta de referencia (BI), ii) nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) y iii) nivel de efecto adverso más bajo observado (LOAEL), siendo ideal, aunque difícilmente cuantificable, el primero (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009).

En el momento en que el BI, el NOEAL o el LOAEL haya sido definido, los evaluadores de riesgo deben realizar un ajuste matemático consistente en la división de alguno de estos valores por una magnitud determinada, que constituye una estimación cuantitativa de todas las posibles fuentes de variabilidad e incertidumbre identificadas en esta etapa de la evaluación de riesgo, siendo el producto obtenido el nivel superior de ingesta (UL) (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009; Institute of Medicine (IOM), 2007; Renwick y Walker, 2008). La magnitud de las posibles fuentes de variabilidad e incertidumbre puede ser estimada directamente de los datos científicos recopilados, a través del empleo de factores de incertidumbre² que tienen valores predefinidos para cada una de las posibles fuentes o por medio de una combinación de estas dos aproximaciones (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009; Renwick y Walker, 2008).

En el caso particular de la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas parece que un enfoque combinado es el más adecuado, ya que a partir de los datos científicos se cuantifica la magnitud de las fuentes de variabilidad e incertidumbre para las que se cuente con suficiente información y luego se establece un factor de incertidumbre compuesto que representa todas las fuentes no consideradas en el paso anterior (FAO/WHO, 2006, 2009; Renwick y Walker, 2008). La ventaja de esta aproximación es que la estimación de la magnitud de la variabilidad e incertidumbre se realiza de la manera más precisa posible, considerando la limitada disponibilidad de datos, además, que se reduce la probabilidad de que dicha magnitud genere un UL que se ubique por debajo o entre el rango de ingesta dietética recomendada u óptima, lo que es particularmente importante en el caso de los nutrientes (FAO/WHO, 2006, 2009; Renwick y Walker, 2008).

EL UL obtenido puede ser escalado, a través de métodos que consideren el peso corporal de referencia, el área de superficie, el requerimiento energético, etcétera (tabla 1), con el fin de derivar ULs específicos según la edad, el sexo, los estado fisiológico especiales, etc., esto en el caso de que los mismos no puedan ser establecidos con base en la evidencia científica disponible (FAO/WHO, 2006, 2009; Renwick y Walker, 2008). Adicionalmente, es necesario que se tenga en cuenta que, en los casos en que las poblaciones objeto de estudio se caracterizan por presentar altas prevalencias de ingesta deficiente de nutrientes o por ser afectadas por condiciones patológicas de manera persistente (ej., malaria), se deben estimar ULs particulares para las mismas (FAO/WHO, 2006).

² En el modelo de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas de la FAO/OMS se indica que el término “factor de incertidumbre” es más adecuado que el de “factor de seguridad”, ya que se evita la noción de seguridad absoluta y porque el tamaño del primero es proporcional a la magnitud de la incertidumbre más que a la de la seguridad.

Tabla 1. Métodos de escalamiento para la derivación del UL de adultos a niños

Edad (años)	Peso de referencia en los niños (kg)	Tasa por tipo de factor de escalamiento		
		Peso corporal de referencia (kg) ^a	Área de superficie ^b	Requerimiento energético ^c
0	3,5	21,1	7,7	10,0
0,5	7,7	9,7	4,4	5,5
1	10,3	7,3	3,8	4,4
10	34,0	2,2	1,7	1,8

Las tasas por factor son producto de las ecuaciones: ^a $\text{Peso}_{\text{ADULTO}}/\text{Peso}_{\text{NIÑO}}$; ^b $(\text{Peso}_{\text{ADULTO}}/\text{Peso}_{\text{NIÑO}})^{0,66}$ y ^c $(\text{Peso}_{\text{ADULTO}}/\text{Peso}_{\text{NIÑO}})^{0,75}$, donde el peso de referencia de los adultos es de 75 kg en todos los casos y el peso de referencia de los niños es el indicado en la segunda columna de la Tabla 1. El UL derivado para los niños se obtiene por la ecuación $\text{UL}_{\text{NIÑOS}}=\text{UL}_{\text{ADULTOS}}/\text{TASA}_{\text{FACTOR DE ESCALAMIENTO}}$. El empleo de los factores de escalamiento por área de superficie o por requerimiento energético parecen ser los más apropiados

Fuente: tabla adaptada de FAO/WHO (2006).

Finalmente, es importante señalar que una gran limitación del UL es que no puede ser establecido en los casos en que el nutriente o sustancia bioactiva de interés no se vincule con algún efecto adverso en salud según la evidencia científica disponible (FAO/WHO, 2006; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008). Por lo tanto, una estimación alternativa de ingesta a ser empleada en estas circunstancias es el HOI, el cual corresponde al nivel de ingesta más alto observado o administrado que es reportado en los estudios de calidad aceptable seleccionados durante la etapa de identificación y caracterización del peligro (FAO/WHO, 2006; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008).

1.7. Caracterización del peligro e identificación de grupos vulnerables

En esta etapa final de la identificación y caracterización del peligro se hace un resumen narrativo en el que se indiquen aspectos vinculados con la disponibilidad de los datos científicos, los efectos adversos identificados, las incertidumbres, la naturaleza y limitaciones de la evaluación de la relación ingesta-respuesta, los grupos poblacionales potencialmente vulnerables y la justificación de dicha vulnerabilidad, las conclusiones y su fundamento, así como otro tipo de información asociada que se considere pertinente (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006).

2. Evaluación de ingesta dietética

La evaluación de ingesta dietética tiene como propósito establecer el nivel de ingesta diario del nutriente o sustancia bioactiva objeto de estudio en la población o grupos poblacionales de interés en los que se determinó un nivel superior de ingesta (UL), para lo cual se emplea información sobre el consumo y la composición química de las principales fuentes de estos componentes de la dieta, tales como los alimentos (incluida el agua) y los productos alimenticios, dietéticos o botánicos (FAO/WHO, 2006).

Idealmente, en esta etapa de la evaluación del riesgo deberían usarse datos de la distribución del consumo de una población o grupo poblacional, ya que estas proporcionan una estimación más precisa de la ingesta, sin embargo, independientemente de la fuente de información empleada, es importante considerar las incertidumbres vinculadas con esta etapa, tales como las estrategias analíticas para la estimación del consumo, la calidad de los datos de composición e ingesta, los métodos utilizados para combinar los datos de las distintas fuentes, etcétera (FAO/WHO, 2006).

2.1. Especificación del tipo de evaluación de ingesta dietética

La evaluación de la ingesta dietética puede ser realizada considerando la información de todas las posibles fuentes del nutriente o sustancia bioactiva (ingesta dietética total) o de una fuente particular (ingesta dietética dirigida), donde la elección de la segunda va a depender de si en la identificación y caracterización del peligro se estableció un UL con base en un efecto adverso crítico en salud asociado con una forma química específica del nutriente o sustancia bioactiva que se encuentra en una fuente dietética particular (FAO/WHO, 2006). Por otro lado, en esta etapa de la evaluación del riesgo es posible considerar información acerca del consumo habitual o de la ingesta aguda de un nutriente o sustancia bioactiva, no obstante, la segunda será únicamente empleada cuando el efecto adverso crítico en salud seleccionado se caracterice por manifestarse en un muy corto periodo de tiempo (FAO/WHO, 2006).

2.2. Determinación del consumo poblacional del nutriente o sustancia bioactiva

La información acerca del consumo del nutriente o sustancia bioactiva en la población o grupos poblacionales de interés puede ser derivada de las encuestas de nutrición, los estudios observacionales, las hojas de balance de alimentos, las encuestas de hogares, los reportes de oferta y venta de alimentos o productos alimenticios, dietéticos y botánicos, etcétera (FAO/WHO, 2006). El empleo de los datos

de las dos primeras es ideal, especialmente, si la información de ingesta fue obtenida por medio de registros de alimentos, recordatorios de 24 horas o frecuencias de consumo de alimentos cuantitativas, ya que a partir de estas es posible establecer de manera más precisa las distribuciones de ingesta del nutriente o sustancia bioactiva de acuerdo con la edad, el sexo, los estados fisiológicos especiales, etcétera (FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007).

Teniendo en cuenta que en la mayoría de las fuentes de información señaladas se reportan datos del consumo de los alimentos o los productos alimenticios, dietéticos o botánicos más que de los nutrientes y sustancias bioactivas en sí mismas, es indispensable el acceso a toda la información existente sobre la composición química de las fuentes dietéticas del nutriente o sustancia bioactiva, con el fin de cuantificar el consumo poblacional de estos últimos (FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007). En general, los datos de composición química pueden ser obtenidos de las tablas de composición química de alimentos, las etiquetas de los productos comerciales, las recetas de preparaciones, las formulaciones de productos industriales, los datos de análisis químico de las autoridades sanitarias, etcétera (FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007).

Finalmente, es vital tener presente que la información del consumo de importantes fuentes dietéticas, tales como los suplementos, los productos botánicos y los alimentos fortificados y funcionales es limitada en la actualidad, por lo que es indispensable realizar una combinación de los datos existentes sobre el consumo, disponibilidad y venta de todas las fuentes dietéticas del nutriente o sustancia bioactiva, empleando los métodos estadísticos más apropiados, con el fin de cuantificar de manera precisa la ingesta de estos componentes de la dieta (FAO/WHO, 2006). Adicionalmente, es importante considerar que no se disponen de datos de composición química para todas las fuentes dietéticas existentes y que la información del contenido de sustancias bioactivas en dichas fuentes es sumamente escasa, por lo que la actualización, ajuste y combinación de todos los datos de composición química, por medio de métodos estadísticos adecuados, es vital (FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007; Yates, Erdman, Shao, Dolan y Griffiths, 2017).

2.3. Incertidumbres asociadas con la evaluación de la ingesta dietética

Las incertidumbres vinculadas con los datos de consumo suelen ser producto de los pequeños tamaños de muestra, de la falta de discriminación de los datos por grupos de edad, sexo o estado fisiológico, de la ausencia de una recopilación duplicada de información de ingesta en un mismo individuo, de la reducida precisión de las estimaciones de consumo en las colas de la distribución de ingesta, de los errores sistemáticos en la medición del consumo cuando se emplean métodos de auto-reporte y de los métodos estadísticos o matemáticos utilizados para el análisis y ajuste de los datos de ingesta (FAO/WHO, 2006).

En cuanto a la información de la composición química, las incertidumbres son principalmente debidas a las imprecisiones en los contenidos promedio de los distintos alimentos o productos alimenticios, dietéticos o botánicos, a las divergencias entre los ítems contenidos en las fuentes de información de composición con aquellos registrados en los reportes de ingesta, a la desactualización de las fuentes de datos de suplementos, alimentos fortificados, alimentos funcionales y productos botánicos, a la biodisponibilidad de los nutrientes o sustancias bioactivas, según la fuente dietética de los mismos, y a la información contenida en las etiquetas de los alimentos o productos alimenticios, dietéticos y botánicos (FAO/WHO, 2006).

3. Caracterización del riesgo

En esta etapa de la evaluación del riesgo se integra, de manera clara y concisa, la información obtenida en las etapas de identificación/caracterización de peligros y de evaluación de ingesta dietética con el fin de dar respuesta al requerimiento realizado por el gestor de riesgo (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006; Taylor y& Yetley, 2008). En general, en esta etapa de la evaluación del riesgo se deben describir, en un lenguaje comprensible para el gestor de riesgo y los demás actores involucrados, los aspectos indicados en la Tabla 2 (European Food Safety Authority (EFSA), 2006; FAO/WHO, 2006).

Tabla 2. Aspectos importantes que considerar dentro de la etapa de caracterización del riesgo

Ítem	Descripción
1	Naturaleza de los efectos adversos en salud, particularmente, de aquellos seleccionados como efectos adversos críticos, en la cual se incluya una indicación sobre la severidad y reversibilidad de dichos efectos adversos.
2	Naturaleza de la relación ingesta-respuesta y los niveles umbral para la respuesta, si estos últimos existen.
3	Tipo y magnitud de las fuentes de variabilidad e incertidumbre identificadas durante el proceso de evaluación de riesgo, particularmente, de aquellas relacionadas con la etapa de identificación y caracterización de los peligros.
4	Nivel superior de ingesta (UL) o ingesta máxima observada (HOI) del nutriente o sustancia bioactiva en la población o grupos poblacionales individuales.
5	Nivel de ingesta del nutriente o sustancia bioactiva en la población o grupos poblacionales individuales, considerando todas las fuentes dietéticas del mismo como un todo o discriminado cada una de dichas fuentes (agua, alimentos, suplementos, productos botánicos, etcétera).
6	Margen de diferencia entre el nivel de ingesta recomendado y el UL o HOI estimado para la población o grupos poblacionales individuales.
7	Estimación del riesgo en la población o grupos poblacionales individuales.
8	Grupos poblacionales individuales en riesgo por la ingesta excesiva del nutriente o sustancia bioactiva, incluyendo la magnitud de dicho riesgo cuando sea posible indicarlo.
9	Contexto, circunstancias o factores que favorecen que el riesgo pueda presentarse en la población o grupos poblacionales individuales.
10	Fortalezas, debilidades, recomendaciones y conclusiones del proceso de evaluación de riesgo.
11	Información adicional que se considere pertinente y relevante.

Fuente: tabla adaptada de FAO/WHO (2006).

De los aspectos señalados en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, el ítem relacionado con la estimación del riesgo constituye uno de los resultados más relevantes dentro de esta

etapa de la evaluación del riesgo, ya que el mismo representa el riesgo de una población o grupo poblacional de presentar algún efecto adverso en salud por la ingesta excesiva de un nutriente o sustancia bioactiva particular (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006). En las evaluaciones de riesgo realizadas por algunas autoridades internacionales el riesgo ha sido presentado como una descripción en la que se indica si el nivel de ingesta habitual es superior o no, el UL o el HOI para una población o grupo poblacional particular o ha sido reportado como la proporción de la población o grupo poblacional cuya ingesta habitual es mayor al UL o el HOI (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (European Food Safety Authority (EFSA), 2004, 2006; Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), 2003; FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 1998, 2000a, 2000b; Scientific Committee on Food (SCF), 2000, 2002).

Finalmente, es importante señalar que el evaluador de riesgo debe enfocar la descripción y análisis de los aspectos referidos en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** desde un punto de vista netamente científico evitando sugerir conclusiones o recomendaciones en materia política o regulatoria, ya que esta última actividad es responsabilidad exclusiva de la instancia encargada de la gestión de riesgo, quien emplea la información de la evaluación de riesgo, así como de otras fuentes

relevantes del contexto nacional o regional, para llevar a cabo el proceso de toma de decisiones (FAO/WHO, 2006; Taylor y Yetley, 2008).

Tabla 3. Ejemplos de la presentación del riesgo en las caracterizaciones de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas

Nutriente	Etapa		Autoridad internacional	
	ER	EFSA/SCF	EVM	IOM
Calcio (Ca)	ICP	ULADULTOS = 2.500 mg/d	UL = No proporcionado Nivel guía = 1.500 mg/d para suplementos	ULNIÑOS = 2.500 mg/d ULADULTOS = 2.500 mg/d
	EID	Hombres: media = 940-949 mg/d y p97,5 = 1.607-1.657 mg/d Mujeres: media = 730-742 mg/d y p97,5 = 1.317-1.340 mg/d	Alimentos: media = 830 mg/d y p97,5 = 1.500 mg/d Suplementos: hasta 2.400 mg/d Agua: hasta 600 mg (asumiendo 2 L/d de consumo en 300 mg/L) Ingesta máxima estimada: 1.500 + 600 + 2.400 = 4.500 mg/d	Alimentos: mediana de ingesta más alta en hombres de 14-18 años = 1.094 mg/d y p97,5 = 2.039 mg/d Suplementos: p97,5 niños = 160 mg/d; p97,5 hombres = 624 mg/d y p97,5 mujeres = 904 mg/d
	CR	Los datos de las poblaciones europeas indican que las ingestas de calcio de todas las fuentes en adolescentes y adultos pueden estar cercanos al UL en una pequeña proporción de la población, especialmente, en aquella que toma suplementos. Aunque no hay datos para establecer un UL numérico para niños y adolescentes, ningún riesgo apreciable ha sido identificado, incluso con los niveles extremos de ingesta de calcio en estos grupos de edad.	No se indica	Aunque el p97,5 de ingesta diaria no excede el UL para ningún grupo de edad, las personas con una ingesta calórica muy alta, especialmente, si las ingestas de productos lácteos son también muy altas, podría exceder el UL de 2.500 mg/d. El p97,5 de ingesta de alimentos y suplementos para niños (1.920 + 928 mg/d) y niñas adolescentes (1236 + 1200 mg/d) está en o por encima del UL. La prevalencia de ingesta usual (de alimentos y suplementos) mayor al UL es menor al 5%, no obstante, debe monitorearse el impacto del incremento en la disponibilidad de alimentos fortificados con calcio.
Vitamina C (Vit. C)	ICP	UL = No proporcionado	UL = No proporcionado Nivel guía: 1.000 mg/d de suplemento	ULADULTOS = 2.000 mg/d; ULADOLESCENTES = 1.800 mg/d; UL1-3 AÑOS = 400 mg/d; UL4-8 AÑOS = 650 mg/d y UL9-13 AÑOS = 1.200 mg/d

EID	<p>Hombres: media = 101-168 mg/d y p97,5 = 309-1.056 mg/d Mujeres: media = 108-169 mg/d y p97,5 = 285-1.117 mg/d Hogares: media = 113 mg/d y p97,5 = 268 mg/d</p>	<p>Alimentos: media = 64 mg/d y p97,5 = 160 mg/d Suplementos: hasta 3.000 mg/d Ingesta máxima estimada: 160 + 3.000 = 3.160 mg/d Los vegetarianos son un grupo poblacional con ingestas potencialmente altas.</p>	<p>Alimentos y suplementos: media de ingesta más alta en hombres de 51-74 años y mujeres ≥ 51 años = 200 mg/d y p99 de ingesta más alta para hombres de 31-70 años y mujeres de 51-70 años = 1.200 mg/d.</p>
CR	<p>Las ingestas dietéticas identificadas no representan un motivo de preocupación.</p>	<p>Los grupos potencialmente vulnerables incluyen individuos quienes son heterocigotos para la hemocromatosis y la talasemia o aquellos con una predisposición a cálculos urinarios o renales. Los datos sobre los posibles efectos adversos por la ingesta de vitamina C son conflictivos, pero quizá se den en consumos > de 1g/d.</p>	<p>El riesgo de efectos adversos resultantes por la ingesta excesiva de vitamina C en alimentos y suplementos parece ser muy baja en las altas ingestas poblacionales determinadas.</p>

ER. Evaluación de riesgo. ICP. Identificación y caracterización de peligros. EID. Evaluación de ingesta dietética. CR. Caracterización del riesgo. EFSA/SCF. European Food Safety Authority, European Union and (the former) Scientific Committee on Food, European Commission. EVM. Expert Group on Vitamins and Minerals, Food Standards Agency, United Kingdom. IOM. Institute of Medicine of the National Academies, United States of America and Canada. p97,5 y p99. Percentiles 97,5 y 99 de ingesta dietética.

Fuente: tabla adaptada de FAO/WHO (2006).

4. Material suplementario

4.1. Modelo FAO/OMS para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas

Los principales aspectos del modelo de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas establecido en el grupo de trabajo conjunto de la FAO/OMS son resumidos en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (FAO/WHO, 2006).

Tabla 4. Modelo FAO/OMS para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas

Etapa	Preguntas y actividades
Formulación del problema	<p>Pregunta. ¿Cuáles son los objetivos y razones para la evaluación del riesgo de nutrientes?</p> <p>Actividades. Conducir diálogos entre los distintos actores, particularmente, entre los gestores y asesores del riesgo, para asegurar un entendimiento común del problema y de los propósitos de la evaluación. Adicionalmente, cuando sea requerido, refinar o ajustar el problema formulado.</p> <hr/> <p>Pregunta. ¿Cuál es la naturaleza del conocimiento previo disponible?</p> <p>Actividades. Recopilar y evaluar los elementos clave de los conocimientos previos para determinar si la evaluación de riesgo es necesaria.</p>
Identificación y caracterización del peligro	<p>Pregunta. ¿Cuáles son los efectos adversos en salud y los niveles de ingesta asociados con dichos efectos?</p> <p>Actividades. No se indican.</p> <hr/> <p>Pregunta. ¿Cómo puede ser conducida y sintetizada la búsqueda de los efectos adversos en salud?</p> <p>Actividades. I) Considerar si hay suficiente conocimiento previo para limitar la revisión o, alternativamente, llevar a cabo una pesquisa exhaustiva; II) Definir y documentar la estrategia de búsqueda; III) Identificar la información que va a ser recopilada y resumida de los estudios; IV) Considerar la calidad de la metodología y la relevancia de la relación nutriente/sustancia-efecto adverso en salud; V) Identificar la calificación de calidad que será aplicada durante la revisión de los estudios.</p>
Identificación y caracterización del peligro	<p>Pregunta. ¿Qué información se requiere sobre el nutriente/sustancia y el efecto adverso en salud?</p> <p>Actividades. Obtener y sintetizar información relevante de la química, nomenclatura y función; de las fuentes y formas químicas; de la biodisponibilidad y la bioconversión;</p>

Etapa	Preguntas y actividades
	<p>de la absorción, transporte, distribución tisular, almacenamiento corporal, metabolismo y excreción; de las interacciones; de los mecanismos homeostáticos; de las evaluaciones de ingesta y sus resultados; de los mecanismos de toxicidad; del metabolismo comparativo y la cinética.</p>
	<p>Pregunta. ¿Los efectos adversos en salud observados y los biomarcadores de efecto (si son usados) son predictores validos/confiables de los resultados clínicos observados?</p> <p>Actividades. Considerar el tipo de efecto adverso, la naturaleza de los mecanismos homeostáticos y los datos sobre la validez de los biomarcadores de efecto.</p> <p>Nota 1. Si es posible, debe ser hecho a priori, esto es, antes de la búsqueda, pero por los datos hallados y la naturaleza de los mismos, se podría requerir que esta actividad se lleve a cabo en este paso.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cómo se establece el nivel superior (UL)?</p> <p>Actividades. No se indican.</p>
	<p>Pregunta. ¿Qué criterios son usados para la selección de datos relevantes?</p> <p>Actividades. Especificar los criterios para la selección o exclusión de los estudios y para ponderar la evidencia derivada de estos.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cuál es el evento adverso crítico en salud a ser usado como base para el UL?</p> <p>Actividades. Seleccionar el efecto que proporcione la mayor protección en salud pública. En la práctica, es el efecto que ocurre en el nivel más bajo de ingesta, aquel que protege a los miembros más sensibles de la población o el que muestra la pendiente más pronunciada en la relación ingesta-respuesta.</p> <p>Nota 1. Diferentes efectos adversos en salud pueden ser seleccionados para distintas poblaciones.</p> <p>Nota 2. Se pueden derivar ULs tentativos, producto de la selección de varios efectos adversos críticos en salud, para la elección posterior del efecto adverso crítico en salud definitivo.</p>
	<p>Pregunta. ¿Para qué subpoblaciones hay suficientes datos para establecer un UL?</p> <p>Actividades. Examinar los datos para grupos, tales como los niños de diferentes edades, las mujeres gestantes, los adultos jóvenes, etcétera.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cuál es el BI, NOAEL o LOAEL del efecto adverso crítico en salud?</p>

Etapa	Preguntas y actividades
Identificación y caracterización del peligro	<p>Actividades. Examinar los datos de la relación ingesta-respuesta y estimar la curva de vínculo para cada una de las subpoblaciones en las que se cuentan con datos suficientes.</p>
	<p>Pregunta. ¿Pueden realizarse ajustes cuantitativos de los valores BI, NOAEL o LOAEL por las incertidumbres? ¿Cuál es la naturaleza de las incertidumbres no estimadas por los ajustes cuantitativos?</p>
	<p>Actividades. I) Considerar la naturaleza de las incertidumbres, así como la calidad y fuerza de la evidencia; II) Identificar los datos disponibles para hacer ajustes cuantitativos de los valores observados; III) Identificar el factor de incertidumbre compuesto -un valor único que refleja las incertidumbres que no pudieron ser establecidas como factores de ajustes cuantitativos-.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cuál es el valor cuantitativo del UL?</p> <p>Actividades. Aplicar los ajustes cuantitativos o el factor de incertidumbre al BI, NOAEL o LOAEL para derivar un UL para cada una de las subpoblaciones con datos suficientes.</p>
	<p>Pregunta. ¿Hay subpoblaciones de edad, sexo o etapa de vida no estudiadas?</p> <p>Actividades. Ajustar, a través de métodos adecuados, los ULs estimados para obtener ULs específicos para las poblaciones no estudiadas.</p>
Evaluación de ingesta dietética	<p>Pregunta. ¿Qué tipo de estimación de ingesta dietética es necesaria?</p> <p>Actividades. I) Determinar si la estimación debe reflejar la ingesta dietética total o una ingesta dietética dirigida; II) Determinar si la necesidad es para una estimación de la ingesta habitual o de la ingesta aguda.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cuáles son las posibles aproximaciones para estimar la ingesta del nutriente o sustancia?</p> <p>Actividades. I) Realizar o solicitar cualquier modificación necesaria para mejorar la utilidad de los datos de composición; II) Seleccionar la fuente de dato de consumo considerando las fortalezas y limitaciones de las bases de datos, incluida la idoneidad de los datos para estimar las distribuciones de ingesta; III) Cuando sea necesario, combinar estimaciones de ingesta de distintas fuentes para garantizar que el conjunto de datos de ingesta refleje todas las posibles fuentes; IV) Realizar ajustes, estadísticos o de otro tipo, a las ingestas estimadas con base en aproximaciones validadas y documentadas.</p>
	<p>Pregunta. ¿Hay información adicional que sea útil para la evaluación de riesgo?</p>

Etapa	Preguntas y actividades
Caracterización del riesgo	<p>Actividades. Identificar advertencias relacionadas con las incertidumbres de los datos y describir el impacto de dichas incertidumbres.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cuál es la naturaleza del riesgo?</p> <p>Actividades. I) Caracterizar la naturaleza de los niveles umbral y de la relación ingesta-respuesta; II) Integrar datos y desarrollar descripciones de la naturaleza del efecto adverso crítico en salud incluyendo la severidad, reversibilidad o rareza; III) Identificar los subgrupos vulnerables o sensibles y describir el riesgo y su impacto en cada uno de ellos.</p>
	<p>Pregunta. ¿Cuál es la magnitud del riesgo?</p> <p>Actividades. Determinar qué proporción de cada subpoblación de interés tiene una ingesta (habitual o aguda) que excede el nivel superior (UL), donde la información acerca de las distribuciones por encima del UL pueden ser indicadas.</p>
	<p>Pregunta. ¿Qué información es más útil para el gestor del riesgo?</p> <p>Actividades. I) Identificar los tipos de información necesaria para los gestores del riesgo, lo cual podría ser indagado en el paso de formulación del problema; II) Identificar y usar el formato de presentación más informativo para cumplir con las necesidades del gestor del riesgo; III) Considere interactuar con el gestor de riesgo para mejorar la utilidad e idoneidad de la caracterización del riesgo; IV) Garantizar que las incertidumbres sean indicadas y describir su idoneidad para los propósitos del gestor de riesgo.</p>

Fuente: tabla adaptada de FAO/WHO (2006).

4.2. Uso de biomarcadores en la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas

Dentro de las discusiones generadas por los expertos participantes en el grupo de trabajo conjunto de la FAO/OMS para el establecimiento del modelo de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas, se destacó que los efectos adversos en salud son de naturaleza diversa y que la medición del impacto de los mismos puede variar desde efectos bioquímicos sin significado funcional hasta efectos clínicos que implican una alteración irreversible de la función orgánica (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009).

Tabla 5. Identificación de efectos adversos en salud

Severidad*	Descripción
1	Cambios bioquímicos dentro del rango homeostático y sin indicación de secuelas adversas.
2	Cambios bioquímicos fuera del rango homeostático sin secuelas adversas conocidas.
3	Cambios bioquímicos fuera del rango homeostático que representan un biomarcador de efectos adversos potenciales debido al exceso en la ingesta de nutrientes o sustancias relacionadas.
4	Características clínicas indicativas de un cambio menor, pero reversible.
5	Características clínicas de efectos significativos, pero reversibles.
6	Características clínicas indicativas de daños significativos, pero reversibles en los órganos corporales.
7	Características clínicas indicativas de daño irreversible en los órganos corporales.

* En esta casilla el número de mayor valor indica una severidad más alta.

Fuente: tabla adaptada de FAO/WHO (2006).

Los expertos participantes en el grupo de trabajo conjunto de la FAO/OMS señalaron que los efectos bioquímicos que se presentan fuera del rango homeostático podrían considerarse como biomarcadores y que a partir de ellos sería factible derivar un valor de UL en la etapa de identificación y caracterización de los peligros (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006, 2009). Los expertos destacaron que el empleo de los biomarcadores es muy relevante para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas, ya que estos tienen la propiedad de identificar con antelación la posible aparición de efectos adversos de manifestación clínica, para los que la evidencia científica disponible suele ser muy limitada en el caso del modelo humano (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006).

Los expertos refirieron que los biomarcadores podrían ser clasificados como factores e indicadores, donde los primeros representan un evento que está causalmente asociado con los efectos adversos de interés, mientras que los segundos constituyen eventos correlacionados o asociados con dichos efectos adversos, aunque sin un vínculo causal (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006). Teniendo en cuenta lo anterior, los expertos recomendaron que en la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas se consideren los biomarcadores tipo factor durante la etapa de identificación y caracterización de peligros, no obstante, destacaron la importancia de los biomarcadores tipo indicador como parte del proceso de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006).

Finalmente, los expertos señalaron que la selección de los biomarcadores para evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias relacionadas va a depender de la factibilidad, validez, reproducibilidad, sensibilidad y especificidad de los mismos (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006). Respecto a la validez, los expertos resaltaron la relevancia de los factores conceptuales y analíticos, donde los primeros se refieren a la capacidad del biomarcador para servir como un sustituto de un efecto adverso, mientras que el segundo hace alusión a la robustez, precisión y reproducibilidad de los métodos de medición del biomarcador entre distintos laboratorios (Aggett, 2007; FAO/WHO, 2006).

4.3. Variabilidad e incertidumbre en la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas

En todas las evaluaciones de riesgo hay una variabilidad e incertidumbre inherente que tiene que ser considerada durante todo el proceso, especialmente, en la identificación y caracterización del peligro (Aggett, 2007; FAO/OMS, 2009). La variabilidad es un factor que puede ser caracterizado y suele estar vinculado con las diferencias interindividuales entre los individuos de la especie humana, debido a aspectos como la edad, el sexo, los estados fisiológicos especiales (ej., embarazo, lactancia), el componente genético y epigenético, etc., mientras que las incertidumbres constituyen un factor de naturaleza desconocida que suele estar vinculado con las suposiciones, el tipo y calidad de las fuentes de información, los métodos estadísticos o matemáticos empleados, etcétera (Aggett, 2007; FAO/OMS, 2009).

La magnitud de la variabilidad e incertidumbre puede ser estimada a partir de ajustes cuantitativos, por medio del uso de factores de incertidumbre individuales o a través de la generación de un factor de incertidumbre compuesto (FAO/WHO, 2006, 2009). En el primero, se hace un cálculo objetivo de cada una de las fuentes de variabilidad e incertidumbre a partir de datos científicos específicos, en el segundo, se asignan valores predefinidos de distinta magnitud (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) a cada una de las fuentes de variabilidad e incertidumbre y, en el tercero, se estima un único factor compuesto que considere todas las fuentes de variabilidad e incertidumbre cuya magnitud no pudo ser determinada de manera cuantitativa (FAO/WHO, 2006, 2009).

Tabla 6. Ejemplos de factores de incertidumbre usados en toxicología

Factor	Uso	Valor
Intra-especie (Intra-humano)	Cuando se realiza una extrapolación de estudios de largo plazo para derivar ingestas diarias aceptables o de estudios de corto plazo para producir una dosis de referencia.	10
Inter-especies	Cuando se realiza una extrapolación de una especie a otra para derivar ingestas diarias aceptables o dosis de referencia.	10
Duración del estudio	Cuando estudios adecuados de largo plazo no están disponibles.	Hasta 10
Uso del LOAEL	Cuando se deriva un LOAEL y no un NOAEL del efecto crítico.	Hasta 10
Calidad de la base datos	Cuando las bases de datos son incompletas.	Hasta 10
Pendiente de la curva dosis-respuesta	Cuando la curva dosis-respuesta de un compuesto es empinada, un pequeño error en la extrapolación podría tener consecuencias dramáticas.	3-10

Fuente: tabla adaptada de Aggett, P. J (2007).

La estimación cuantitativa de la variabilidad e incertidumbre a partir de los datos científicos sería ideal, no obstante, la disponibilidad de datos suficientes para estimar la contribución de cada una

de las fuentes de estas suele ser limitada (FAO/WHO, 2006, 2009). Por otro lado, si bien el empleo de los factores de incertidumbre podría compensar la limitación en la información científica, se corre el riesgo que la magnitud de la variabilidad e incertidumbre sea tan grande que se obtenga un UL que se ubique por debajo o entre los niveles de ingesta recomendados u óptimos, lo cual es particularmente importante en el caso de los nutrientes (FAO/WHO, 2006, 2009). Finalmente, parece que la alternativa más adecuada para la evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas es cuantificar la magnitud de la mayor cantidad posible de fuentes de variabilidad e incertidumbre a partir de los datos científicos disponibles y complementar dichas estimaciones con un factor de incertidumbre compuesto (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (FAO/WHO, 2006, 2009).

Tabla 7. Pasos para derivar un factor de incertidumbre compuesto

Paso	Descripción
1	Identificar todas las fuentes de variabilidad e incertidumbre no abordadas en el ajuste cuantitativo.
2	Clasificar las fuentes de variabilidad e incertidumbre por su nivel de impacto esperado (ej., alto, medio, bajo, ninguno) sobre la incertidumbre total para cada uno de los diferentes grupos de población.
3	Generar un listado o tabla con las clasificaciones, incluyendo la descripción de la razón por la cual fue asignado el nivel de impacto correspondiente.
4	Garantizar que la selección de las fuentes de variabilidad e incertidumbre que son incorporadas dentro del factor de incertidumbre compuesto son consistentes con la clasificación de sus impactos esperados,
5	Describir clara y explícitamente las bases del factor de incertidumbre compuesto, ya que esto ayuda a enfocar la naturaleza científica y objetiva de esta actividad.

Fuente: tabla adaptada de FAO/WHO (2006).

4.4. Ingesta máxima observada (HOI)

La ingesta máxima observada (HOI, por sus siglas en inglés) es una estimación alternativa al nivel superior de ingesta (UL), ya que este último no puede ser establecido si el nutriente o sustancia bioactiva, objeto de la evaluación de riesgo, no se relaciona con algún efecto adverso en salud (FAO/WHO, 2006, 2009; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008). Es importante señalar que el HOI no es un valor absoluto e invariable, sino más bien constituye una estimación que indica el nivel de ingesta máximo observado actual dentro del conjunto de datos disponibles sobre los que se tiene una confianza aceptable, no obstante, debe tenerse presente que con la evidencia futura existe la posibilidad de hallar un nivel de ingesta excesivo que se vincule con algún tipo de efecto adverso en salud (FAO/WHO, 2009; J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008).

En el proceso de determinación del HOI se lleva a cabo una revisión de la información científica disponible para validar que no existe ningún tipo de efecto adverso en salud asociado con la ingesta del nutriente o sustancia bioactiva de interés (J. Hathcock y Kriengsinyos, 2011; J. N.

Hathcock y Shao, 2008). Posteriormente, se realiza una selección de la información científica relevante, aplicando criterios de calidad, y a partir de dicha información se estima un valor provisional de ingesta máxima (J. Hathcock y Kriengsinoyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008). Por último, este valor provisional es dividido entre el valor que representa la magnitud de la variabilidad e incertidumbre, siendo el producto de este procedimiento el HOI (J. Hathcock y Kriengsinoyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008).

Finalmente, vale la pena indicar que la información científica utilizada para establecer el HOI debería provenir de estudios desarrollados en el modelo humano, no obstante, dada la limitada cantidad y calidad de estos, es necesario apoyarse en las investigaciones realizadas en el modelo animal (J. Hathcock y Kriengsinoyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008). Si bien para el caso del HOI es posible emplear o no la información derivada de modelos de otras especies, parece que una aproximación combinada podría tener un efecto más favorable sobre la magnitud de la variabilidad e incertidumbre (J. Hathcock y Kriengsinoyos, 2011; J. N. Hathcock y Shao, 2008).

4.5. Limitaciones u observaciones a los modelos de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas

La evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas, como todo proceso científico, tiene un conjunto de limitaciones y es susceptible a ser objeto de diversas observaciones, no obstante, resaltar estos aspectos es clave para favorecer la evolución continua del proceso y para que el mismo cumpla de manera más apropiada con su propósito. Considerando lo anterior, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se resumen algunas de las limitaciones u observaciones vinculadas con dicho proceso (FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007; Verkerk y Hickey, 2010; Yates et al., 2017).

Tabla 8. Limitaciones u observaciones a los modelos de evaluación de riesgo de nutrientes y sustancias bioactivas

Ítem	Limitación u observación
1	No hay un acuerdo general entre la definición de nutriente y sustancia bioactiva, además, la clasificación de los distintos componentes en una u otra categoría ha mostrado ser variable.
2	La aplicabilidad del modelo para el caso de los nutrientes no esenciales (ej., grasas saturadas) que son parte inherente de muchos alimentos y que poseen un riesgo en los niveles de ingesta habitual.
3	La aplicabilidad del modelo para el caso de nutrientes o sustancias bioactivas (ej., vitamina B12) para los cuales no se han identificado efectos adversos en salud asociados, esto incluso en niveles de ingesta considerablemente altos.
4	La aplicabilidad del modelo para el caso de los nutrientes o sustancias bioactivas (Ej. Vitamina A) en el que la evidencia disponible sugiere hay un solapamiento entre el nivel de ingesta que indica riesgo y el nivel de ingesta vinculado con la esencialidad biológica o el efecto favorable sobre la salud.

5	La aplicabilidad del modelo en el caso de las poblaciones con alta prevalencia de desnutrición o crónicamente expuestas a enfermedades infecciosas.
6	La limitación en la información relacionada al metabolismo, los mecanismos homeostáticos, los biomarcadores, la biodisponibilidad y las interacciones entre nutrientes y sustancias bioactivas.
7	No existen criterios válidos y unificados para determinar la magnitud de las fuentes de variabilidad e incertidumbre.
8	El UL es igualmente aplicado a todas las poblaciones sanas de distintos grupos y diferentes etapas de vida, obviando el hecho de que la susceptibilidad no es equivalente en los mismos.
9	El efecto adverso crítico en salud se aplica por igual a todos los grupos de población, a pesar de que dicho efecto no es necesariamente experimentado por todos ellos.
10	El UL se basa en un único efecto adverso crítico en salud, en el cual no se considera la severidad ni su posibilidad de solapamiento con efectos benéficos que se presente en niveles de ingesta más altos.
11	El UL es determinado sobre la base de un patrón de uso particular, generalmente, el consumo de una cantidad diaria en una dosis única, no obstante, cuando los nutrientes o sustancias bioactivas tienen una vida corta y se metabolizan rápidamente (ej., vitamina C), dicho UL no puede ser aplicable a otros patrones de uso.
12	Los datos sobre los cuales se base el UL están limitados en su tipo y no incluyen evidencia de registros médicos, de la práctica de la nutrición clínica o de informes gubernamentales de efectos adversos.
13	El UL se basa en el miembro de mayor peligro en los casos donde el nutriente o sustancia bioactiva presenta más de una forma química, desconociendo que cada uno de los mismos difiere en su farmacocinética, farmacodinámica, mecanismo de acción, biodisponibilidad, conversión metabólica, etcétera.
14	El UL no es establecido como una distribución de la ingesta, por lo que ningún método disponible puede ser empleado para interpretar las prevalencias de consumo que están por encima de él.
15	La relevancia de los beneficios de la ingesta de los nutrientes o sustancias bioactivas suele ser ignorada en la evaluación de riesgo de estos componentes de la dieta.
16	La limitación en la información sobre la ingesta y composición química de suplementos, alimentos fortificados, alimentos funcionales y productos botánicos.
17	La limitación en la información sobre la ingesta y contenido de las sustancias bioactivas en los alimentos y en los productos alimenticios, dietéticos o botánicos.

Fuente: tabla adaptada de (FAO/WHO, 2006; Institute of Medicine (IOM), 2007; Verkerk y Hickey, 2010; Yates et al., 2017).

4.6. Análisis de beneficio-riesgo aplicado a la alimentación y nutrición

El análisis de beneficio-riesgo es un paradigma relativamente reciente que, para el caso de la alimentación y nutrición, se fundamenta en el hecho de que la ingesta de las distintas fuentes dietéticas, o de los componentes individuales contenidos en las mismas, involucran tanto beneficios como riesgos para la población, los cuales deben ser considerados en el proceso de toma de decisiones en materia de salud pública (Krul, Kremer, Luijckx y Leeman, 2017; Tjihuis, de Jong, et al., 2012; Tjihuis, Pohjola, et al., 2012; Verhagen et al., 2012; Verkerk, 2010). El análisis de beneficio-riesgo incluye componentes similares a los establecidos para el modelo de análisis de riesgo, no obstante, una diferencia sustancial consiste en la exploración paralela de los posibles beneficios y riesgos dentro del componente de evaluación, donde estos dos aspectos son comparados de manera cualitativa y cuantitativa con base en la evidencia científica

disponible (Krul et al., 2017; Tjihuis, de Jong, et al., 2012; Tjihuis, Pohjola, et al., 2012; Verhagen et al., 2012).

La evaluación de beneficio-riesgo, como se denomina al componente antes señalado, está compuesta por el mismo conjunto de etapas establecidas para la evaluación de riesgo clásica, sin embargo, cada una de ellas es aplicada de manera independiente para los beneficios y los riesgos, siendo estos combinados en una etapa final de integración (Tjihuis, de Jong, et al., 2012). La evaluación de beneficio-riesgo requiere de una gran cantidad de datos y tiempo, razón por la cual, se ha sugerido que el proceso se lleve a cabo de manera escalonada con el fin de interrumpir el desarrollo del mismo, en el caso de que la pregunta que le dio origen sea respondida o cuando se evidencia una limitación sustancial en la información disponible (Tjihuis, de Jong, et al., 2012).

En la evaluación de beneficio-riesgo la unidad de medida a ser empleada para sopesar los beneficios y riesgos es un aspecto clave (Tjihuis, de Jong, et al., 2012). En términos generales, se han discriminado entre elementos únicos y compuestos, donde los primeros están representados por un resultado en salud, de una sola dimensión y unidad de medida, tal como la mortalidad, la morbilidad, la incidencia, etc., mientras que los segundos constituyen una combinación de distintos elementos únicos, donde los años de vida ajustados por discapacidad (DALY, por sus siglas en inglés) y los años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) son algunos de los más reconocidos (Krul et al., 2017; Tjihuis, de Jong, et al., 2012).

Finalmente, vale la pena indicar que la evaluación de beneficio-riesgo debe enfrentar una serie de obstáculos relacionados con la armonización de las distintas aproximaciones desarrolladas para su posicionamiento como modelo de uso internacional, la limitada disponibilidad de datos científicos, la asimetría en la evaluación de la evidencia para la identificación de los beneficios y los riesgos, el establecimiento de la magnitud de los beneficios y los riesgos, las distintas formas químicas de un mismo nutriente o sustancia bioactiva, el empleo de datos de modelos animales, la estimación de los elementos compuestos, la escasa información contenida en las tablas de composición química de las distintas fuentes dietéticas, la influencia de otros aspectos de la dieta que no puedan ser completamente cuantificados, etcétera (Krul et al., 2017; Tjihuis, de Jong, et al., 2012; Verkerk, 2010).

5. Referencias

- Aggett, P. J. (2007). Nutrient Risk Assessment: Setting Upper Levels and an Opportunity for Harmonization. *Food and Nutrition Bulletin*, 28(1_suppl1), S27-S37. <http://doi.org/10.1177/15648265070281S104>
- Aggett, P. J. (2010). Population reference intakes and micronutrient bioavailability: a European perspective. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1433S-1437S. <http://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674C>
- European Food Safety Authority (EFSA). (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. *EFSA Journal*, 2(11), 125. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.125>
- European Food Safety Authority (EFSA). (2006). *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. Recuperado de http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerabl euil.pdf
- Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM). (2003). *Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals Expert Group on Vitamins and Minerals*. Washington D.C. Recuperado de <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf>
- FAO/OMS. (2009). *Análisis de riesgos relativos a la inocuidad de los alimentos: Guía para las autoridades nacionales de inocuidad de los alimentos*. (FAO/OMS, Ed.). Roma: FAO/OMS. Recuperado de <http://www.fao.org/3/contents/eeb72486-ab95-5103-add5-bac5fa64691e/a0822s.pdf>
- FAO/OMS. (2016). *Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius*. (FAO/OMS, Ed.) (25.^a ed.). Ginebra: FAO/OMS. Recuperado de <http://www.fao.org/3/a-i5995s.pdf>
- FAO/WHO. (2006). *Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment. A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances*. World Health Organization (WHO). Geneva. Recuperado de http://www.who.int/ipcs/highlights/full_report.pdf?ua=1
- FAO/WHO. (2009). *Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food*.

- (World Health Organization (WHO), Ed.). Geneva: World Health Organization (WHO). Recuperado de <http://www.who.int/foodsafety/publications/chemical-food/en/>
- Hathcock, J., & Kriengsinyos, W. (2011). Highest Observed Intake: Definition, regulatory uses and provisional values. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 61(1), 115-8. <http://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.07.001>
- Hathcock, J. N., & Shao, A. (2008). Expanded approach to tolerable upper intake guidelines for nutrients and bioactive substances. *The Journal of nutrition*, 138(10), 1992S-1995S. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806113>
- Institute of Medicine (IOM). (1998). *Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients*. Washington, D.C. Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45189/pdf/Bookshelf_NBK45189.pdf
- Institute of Medicine (IOM). (2000a). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, D.C. Recuperado de <http://www.nap.edu/catalog/10026.html>
- Institute of Medicine (IOM). (2000b). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington D.C. Recuperado de <http://www.nap.edu/catalog/9810.html>
- Institute of Medicine (IOM). (2007). *Nutritional risk assessment: Perspectives, methods, and data challenges, workshop summary*. Washington, D.C.: National Academies Press. <http://doi.org/10.17226/11940>
- Krul, L., Kremer, B. H. A., Luijckx, N. B. L., & Leeman, W. R. (2017). Quantifiable risk–benefit assessment of micronutrients: From theory to practice. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(17), 3729-3746. <http://doi.org/10.1080/10408398.2016.1162765>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3803 de 2016 (2016). Colombia. Recuperado de [http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortallCBF/bienestar/nutricion/pnsan/Resolucion 3803 Agosto 22 de 2016 Recomendaciones de Ingesta de Energia y Nutrientes - RIEN.pdf](http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortallCBF/bienestar/nutricion/pnsan/Resolucion%203803%20Agosto%2022%20de%202016%20Recomendaciones%20de%20Ingesta%20de%20Energia%20y%20Nutrientes%20-%20RIEN.pdf)

- Renwick, A. G., & Walker, R. (2008). Risk assessment of micronutrients. *Toxicology Letters*, 180(2), 123-130. <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.009>
- Scientific Committee on Food (SCF). (2000). *Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. Brussel. Recuperado de https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out80a_en.pdf
- Scientific Committee on Food (SCF). (2002). *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters)*. Brussels. Recuperado de https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out145_en.pdf
- Taylor, C. L., & Yetley, E. A. (2008). Nutrient risk assessment as a tool for providing scientific assessments to regulators. *The Journal of nutrition*, 138(10), 1987S-1991S. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806112>
- Tijhuis, M. J., de Jong, N., Pohjola, M. V., Gunnlaugsdóttir, H., Hendriksen, M., Hoekstra, J., ... Verhagen, H. (2012). State of the art in benefit–risk analysis: Food and nutrition. *Food and Chemical Toxicology*, 50(1), 5-25. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.010>
- Tijhuis, M. J., Pohjola, M. V., Gunnlaugsdóttir, H., Kalogeras, N., Leino, O., Luteijn, J. M., ... Verhagen, H. (2012). Looking beyond borders: Integrating best practices in benefit–risk analysis into the field of Food and Nutrition. *Food and Chemical Toxicology*, 50(1), 77-93. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2011.11.044>
- Verhagen, H., Tijhuis, M. J., Gunnlaugsdóttir, H., Kalogeras, N., Leino, O., Luteijn, J. M., ... Holm, F. (2012). State of the art in benefit–risk analysis: Introduction. *Food and Chemical Toxicology*, 50(1), 2-4. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.007>
- Verkerk, R. H. J. (2010). The paradox of overlapping micronutrient risks and benefits obligates risk/benefit analysis. *Toxicology*, 278(1), 27-38. <http://doi.org/10.1016/j.tox.2010.02.011>
- Verkerk, R. H. J., & Hickey, S. (2010). A critique of prevailing approaches to nutrient risk analysis pertaining to food supplements with specific reference to the European Union. *Toxicology*, 278(1), 17-26. <http://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.017>
- Yates, A. A., Erdman, J. W., Shao, A., Dolan, L. C., & Griffiths, J. C. (2017). Bioactive

nutrients - Time for tolerable upper intake levels to address safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 84, 94-101.
<http://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.01.002>



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

www.ins.gov.co

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública
Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas



La salud
es de todos

MinSalud