



La salud  
es de todos

MinSalud

# Documento Metodológico

Metodología para la Evaluación de  
la Seguridad Toxicológica de los  
LMR, LM o DMU de Peligros en los  
Alimentos





# Metodología para la Evaluación de la Seguridad Toxicológica de los LMR, LM o DMU de Peligros en los Alimentos

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 la Seguridad Toxicológica de los LMR, LM o DMU de Peligros en los Alimentos

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

Bogotá D.C. 2017

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 la Seguridad Toxicológica de los LMR, LM o DMU de Peligros en los Alimentos. Bogotá, D.C., Colombia. 2019.

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 2017

Todos los derechos reservados ©

Colombia 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

**Diana Walteros Acero**

Subdirector de Prevención Vigilancia y  
Control en Salud Pública

Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de  
Alimentos y Plaguicidas

Grupo de Comunicación del Riesgo



INSTITUTO  
NACIONAL DE  
SALUD

**Juan Pablo Uribe Restrepo**  
Ministro de Salud y Protección Social

**Diana Isabel Cárdenas Gamboa**  
Viceministra de Protección Social

**Iván Darío González Ortiz**  
Viceministro de Salud Pública y Prestación  
de Servicios

**Aida Milena Gutiérrez Álvarez**  
Dirección de Promoción y Prevención

**Sandra Lorena Girón Vargas**  
Dirección de Epidemiología y Demografía



La salud  
es de todos

MinSalud



## Grupo de redacción

**Marlib Paloma SÁNCHEZ TORRES**  
Médico Cirujano, MSc. Toxicología  
Instituto Nacional de Salud

---

## REVISORES CIENTÍFICOS

### Internacionales

**Gloria Judith VENEGAS CALDERON**  
Bioquímica farmacéutica  
MSc. Toxicología. CIATOX.  
Ministerio de Salud Pública del Ecuador

### Nacionales

**Karla Mabel CÁRDENAS LIZARAZO**  
Médico Cirujano, MSc. Toxicología  
Instituto Nacional de Salud

**Iván Camilo Sánchez Barrera**  
Ingeniero Químico. Esp, MSc. en Ciencia y  
Tecnología de Alimentos  
Instituto Nacional de Salud

---



## Revisión de estilo

Wilson LARA  
Instituto Nacional de Salud

## Diagramación y montaje de contenidos

Clara Valeria Suárez Caballero  
Asociación Colombiana para el Avance de  
la Ciencia - ACAC

---

# Contenido

<b>Contenido</b>	<b>9</b>
<b>1.1. LMR para Plaguicidas</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Aceptabilidad Toxicológica del LMR</b>	<b>15</b>
1.2.1. Estimaciones del consumo	17
1.2.2. Residuo en la porción comestible y después del procesamiento	17
1.2.3. Nivel más alto de residuo	19
1.2.4. Llamado de datos para BPA alternativas	20
1.2.5. Evaluación de riesgo aguda por residuos de plaguicidas	20
1.2.6. Ingesta de corto plazo estimada internacional (IESTI)	22
1.2.6.1. <i>IESTI para productos de origen animal</i>	27
1.2.7. Evaluación de la exposición a corto plazo a nivel nacional	28
1.2.8. Ingesta diaria estimada internacional para la evaluación de la exposición a largo plazo	29
1.2.9. Ingesta a largo plazo	30
1.2.10. Manejo de los casos en los que la ingesta supera la IDA o la ARfD por la JMPR 32	
<b>1.3. LMR para Medicamentos Veterinarios</b>	<b>33</b>
<b>1.4. Ingesta Diaria Admisible para Residuos con Actividad Microbiológica</b>	<b>35</b>
<b>1.5. Aceptabilidad Toxicológica del LMR</b>	<b>37</b>
<b>2. Metodología para la Evaluación de la Seguridad Toxicológica de los Límites Máximos de Contaminantes en los Alimentos</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Principios para Establecer Niveles Máximos en Alimentos y Piensos</b>	<b>40</b>



<b>2.2.</b>	<b>Establecimiento de Niveles Máximos</b>	<b>41</b>
<b>2.3.</b>	<b>Procedimiento para la Evaluación de Riesgos en Relación con los LM propuestos</b>	<b>42</b>
<b>3.</b>	<b>Metodología para la Evaluación de la Seguridad Toxicológica de los Límites Máximos de Uso</b>	<b>45</b>
<b>3.1.</b>	<b>Evaluación de la Información Toxicológica</b>	<b>45</b>
<b>3.2.</b>	<b>NOAEL</b>	<b>46</b>
<b>3.3.</b>	<b>Factores de Seguridad</b>	<b>46</b>
<b>3.4.</b>	<b>IDA</b>	<b>47</b>
<b>3.5.</b>	<b>Máximo Nivel de Uso</b>	<b>47</b>
<b>3.5.1.</b>	<b>Directrices para la formulación de niveles máximos de uso de aditivos alimentarios que no tienen IDA numérica</b>	<b>48</b>
<b>3.5.2.</b>	<b>Directrices para la formulación de niveles máximos de uso de aditivos alimentarios que tienen un IDA numérica Ingesta</b>	<b>48</b>
<b>3.6.1.</b>	<b>Ingesta Diaria Máxima Teórica</b>	<b>51</b>
<b>3.6.2.</b>	<b>Ingesta Diaria Estimada</b>	<b>52</b>
<b>3.7.1.</b>	<b>Método propuesto para la evaluación</b>	<b>54</b>
<b>4.</b>	<b>Acrónimos, Siglas y Abreviaturas</b>	<b>56</b>
<b>5.</b>	<b>Referencias</b>	<b>58</b>

# Tablas

Tabla 1. Refinamiento de las ecuaciones..... 30



## 1. Metodología para la Evaluación de la Seguridad Toxicológica de los LMR

En inocuidad de alimentos se realiza una distinción entre aditivos y residuos de contaminantes. Los aditivos son adicionados intencionalmente para producir un efecto técnicamente deseado en el alimento y pueden ser fácilmente controlados. De forma similar, los plaguicidas y los medicamentos veterinarios tienen beneficios en la producción de alimentos, y es posible controlar la cantidad de residuo que persiste del cultivo o del animal en el alimento que finalmente se consume. Los contaminantes químicos, por otro lado, no son sustancias deseadas en los alimentos, pero su presencia puede ser inevitable. Con base en lo anterior, a los niveles de aditivos y de residuos de plaguicidas y medicamentos veterinarios que no producen efectos nocivos se les designa como admisibles y a los niveles de contaminantes que no se espera que produzcan efectos adversos se les denominan tolerables o permisibles (ILSI, 2000).

Las propiedades intrínsecas que llevan a que una sustancia química persista en el medio ambiente contaminando los alimentos pueden llevar, también, a que se acumule en los organismos vivos cuando estos se exponen, de forma crónica, por el consumo de alimentos contaminados. Para este tipo de sustancias se establecen ingestas tolerables, por ejemplo, la ingesta máxima diaria tolerable provisional (PMTDI, por sus siglas en inglés) y la ingesta semanal tolerable provisional (PTWI, por sus siglas en inglés). En el caso de los aditivos, los plaguicidas y los medicamentos veterinarios, como se consideran componentes necesarios en la producción de alimentos seguros, en la evaluación de riesgo la caracterización del peligro termina con la determinación o identificación de la IDA (ingesta diaria admisible). La determinación de la IDA se basa en el conocimiento científico de la toxicidad de la sustancia química y en datos de estudios en animales y humanos, teniendo en cuenta el uso de factores de seguridad (ILSI, 2000).

Debido a que los plaguicidas están diseñados para tener efectos tóxicos sobre insectos y plagas, los medicamentos veterinarios tienen actividad farmacológica y los contaminantes tienen propiedades tóxicas inherentes, es probable que cuando estas sustancias se encuentren en los alimentos causen efectos adversos sobre los seres humanos. Para impedir que se afecte la salud de los individuos se establecen niveles máximos de residuo (LMR) o límites máximos (LM), los cuales aseguran que las concentraciones de la sustancia química en el alimento se mantengan tan bajas como sea posible (ILSI, 2000).

Los límites máximos de residuo (LMR) para residuos de plaguicidas y para residuos de medicamentos veterinarios son las concentraciones máximas de residuo permitidas en los alimentos por la legislación. Los LMR pueden ser establecidos por la Comisión del Códex Alimentarius (CAC), que actúa como gestor del riesgo, el documento preliminar para la adopción de LMR es elaborado por los Comités del Códex, por ejemplo, el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR) y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCPR), este documento preliminar se elabora con base en la guía científica de los asesores de riesgo: el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas (JMPR). El objetivo de este asesoramiento científico es proporcionar LMR para cultivos individuales, productos vegetales y animales, los cuales estarían basados en estudios científicos (WHO, 2009).

La aceptabilidad toxicológica (seguridad) del LMR está determinada por la estimación de la exposición dietética al residuo a lo largo de toda una vida, comparándola con la ingesta diaria aceptable (IDA) y, en caso de que el compuesto tenga propiedades toxicológicas agudas, por la estimación de una exposición dietética de corto plazo y su comparación con la dosis de referencia aguda (ARfD, por sus siglas en inglés). Es una cuestión de principios que la exposición no debe exceder la ARfD ni la IDA cuando un producto alimenticio contiene residuos al nivel del LMR (Códex Alimentarius, 2017).

## 1.1. LMR para Plaguicidas

Según el manual de procedimiento del Codex Alimentarius, el límite máximo para residuos de plaguicida (LMR o CXL) es la concentración máxima de un residuo de plaguicida (expresada en mg/kg) que la Comisión del Codex recomienda se permita legalmente en la superficie o la parte interna de productos alimenticios y de piensos. El manual específica, además, que los LMR se basan en datos de buenas prácticas agrícolas (BPA) y tienen por objeto lograr que los alimentos derivados de productos básicos que se ajustan a los respectivos LMR sean toxicológicamente aceptables (Codex Alimentarius, 1997).

Para estimar los niveles máximos de residuo de plaguicidas en alimentos y piensos, la JMPR evalúa los datos de residuos de plaguicidas cuando el plaguicida se usa de acuerdo con las buenas prácticas agrícolas (BPA). Bajo el enfoque de BPA un plaguicida es utilizado para controlar efectivamente las plagas, pero deja un residuo que debe ser la menor concentración posible. Adicionalmente, el uso de plaguicidas debe ser seguro



para el agricultor y el medio ambiente, así como el residuo en el alimento debe ser seguro para el consumidor (WHO, 2009).

La evaluación para determinar los residuos es compleja, se debe tener en cuenta toda la información que permita entender el comportamiento del residuo. La sustancia de interés es identificada por el nombre común, nomenclatura química, el número CAS y la fórmula química. Se requiere, también, información sobre las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, los resultados de estudios del metabolismo en el cultivo y en animales y resultados de estudios de cultivos rotatorios. Los métodos analíticos utilizados en los ensayos supervisados y estudios de procesamiento deben estar validados para las diferentes matrices y analitos, estos últimos deben incluir todos los metabolitos relevantes como se especifica en las definiciones de residuo usadas para el monitoreo y el cálculo de la ingesta estimada (WHO, 2009).

Los LMR recomendados dependen principalmente de los datos obtenidos de estudios de residuo supervisados, llevados a cabo de acuerdo con los usos máximos registrados de los plaguicidas y las BPA. Cuando se cuenta con el número adecuado de estudios supervisados la JMPR estima el límite máximo de residuo, los residuos medios en los ensayos supervisados (STMR) y los niveles más altos de residuos (HR). El CCPR recomienda que los niveles máximos de residuos estimados sean usados como LMR y que los STMR y HR sean usados en evaluaciones de exposición a largo y a corto plazo (WHO, 2009).

Otra información requerida para estimar los LMR es la identificación de los productos que pudieran ser generados durante el proceso, los niveles de residuo en el producto procesado, niveles de residuo en el producto agrícola crudo (RAC), los factores de procesamiento calculados de estudios que simulan o son equivalentes al procesamiento comercial y cálculos de exposición a través de la dieta de soporte. Si el nivel de residuo en el producto procesado supera el nivel de residuo en el RAC, es necesario estimar niveles máximos de residuo para el alimento procesado (WHO, 2009).

Otro tipo de límite máximo del Codex es el límite máximo del Codex para residuos extraños (LMRE), el cual se refiere a residuos de compuestos que se utilizaban como plaguicidas, pero que ya no se registran como tales. Esos residuos se tratan como contaminantes. Las recomendaciones de LMRE se basan, principalmente, en datos sobre residuos obtenidos a través de las actividades nacionales de control o vigilancia de los alimentos. Es necesario que los LMRE abarquen una gama muy amplia de niveles de residuos presentes en los alimentos para tener en cuenta situaciones muy diversas

en lo que respecta a la contaminación de los alimentos por residuos de plaguicidas persistentes. Por esa razón, los LMRE del Codex no siempre reflejan estrictamente la situación real en lo que respecta a residuos de plaguicidas en determinados países o regiones. Los LMRE del Codex representan niveles aceptables de residuos que tienen por objeto facilitar el comercio internacional de alimentos y, a la vez, proteger la salud de los consumidores. Se establecen sólo cuando hay datos que apoyan la inocuidad de tales residuos para los seres humanos, determinada por la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (Codex Alimentarius, 1997).

## 1.2. Aceptabilidad Toxicológica del LMR

Para evaluar si un nivel máximo de residuo propuesto al CCPR para ser usado como LMR provee protección suficiente al consumidor, los datos de residuo disponibles se combinan con información dietaria cultural para estimar la ingesta potencial de residuo por los consumidores. Se considera que el consumidor está adecuadamente protegido cuando el estimado de la ingesta diaria del residuo del plaguicida no supera la IDA o la ARfD (FAO, 2016).

La IDA de un plaguicida la establece la JMPR con base en una revisión completa de la información disponible, que debe incluir datos sobre las propiedades bioquímicas, metabólicas, farmacológicas y toxicológicas de la sustancia, esta información debe haber sido obtenida de estudios experimentales en animales y de estudios observacionales en humanos. El Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) para el efecto crítico en la especie más susceptible de animales de experimentación se emplea como punto de partida. Al NOAEL se le aplica un factor de seguridad que considera el tipo de efecto, la severidad e irreversibilidad del mismo y las extrapolaciones inter e intra-especies para determinar la IDA en humanos (WHO, 1997).

Los LMR, así como la IDA no son valores fijados permanentemente, ambos son establecidos según el mejor criterio de un grupo de expertos internacionalmente reconocidos, con la información disponible que se tiene al momento de la evaluación. A medida que nuevos datos van surgiendo se pueden reconsiderar los valores establecidos de IDA o el LMR (WHO, 1997).

La ARfD de una sustancia química es la cantidad estimada de sustancia en el alimento o en el agua, que se expresa en peso corporal y que puede ser ingerida en un corto periodo de tiempo, usualmente, en una comida o durante un día, sin riesgo apreciable



para la salud del consumidor con base en la información que se tenga al momento de la evaluación. La ARfD se deriva de estudios toxicológicos.

Es necesario realizar una evaluación de la exposición para determinar la aceptabilidad de un LMR propuesto y de las BPA subyacentes desde el punto de vista de la salud pública. La ingesta de un residuo de plaguicida se obtiene mediante la multiplicación del nivel de residuo en el alimento por la cantidad de alimento consumido. La ingesta total del residuo se obtiene mediante la sumatoria de las ingestas de todos los alimentos que contienen el residuo del plaguicida. La ingesta estimada del residuo del plaguicida debe ser menor a la IDA establecida. Sin embargo, una ingesta de corto plazo que se encuentre por encima de la IDA no necesariamente debe ser considerada como un riesgo para la salud (WHO, 1997).

Hasta el año 1997 se estaba llevando a cabo el cálculo de la Ingesta Diaria Máxima Teórica (TMDI, por sus siglas en inglés) para predecir la ingesta crónica de residuos de plaguicidas. La ingesta de cualquier plaguicida era obtenida mediante la multiplicación del LMR en el alimento por la cantidad de producto consumido de una dieta “global” o de 5 dietas “culturales”. La ingesta total del residuo en cada uno de los grupos era obtenida mediante la suma de las ingestas de cada uno de los alimentos que contenía el residuo de interés (FAO, 2016).

$$TMDI = \sum(MRL_i \times F_i)$$

MRL<sub>i</sub>: Límite máximo de residuo de un alimento determinado

F<sub>i</sub>: Sistema Global de Monitoreo Ambiental (GEMS) *per cápita* / consumo regional del alimento

Más adelante el CCPR solicitó que se revisaran las guías para la determinación de la TDMI con el objetivo de mejorar la fiabilidad y exactitud de los métodos para predecir la ingesta dietética de residuos de plaguicidas. Como resultado, se emitieron recomendaciones que incluían el uso de niveles de Residuos Medios de Ensayos Supervisados (STMR, por sus siglas en inglés) o el LMR en el cálculo de la Ingesta Diaria Estimada Internacional (IEDI, por sus siglas en inglés) y de la Ingesta Diaria Estimada Nacional (NEDI) (FAO, 2016).

Para estimar la ingesta a corto plazo de residuos de plaguicidas se desarrolló la estimación de la ingesta internacional de corto plazo (IESTI) en dos consultas FAO/OMS, este es un método determinístico. De acuerdo con la evolución internacional, varios países miembros definieron la estimación de la ingesta nacional de corto plazo (NESTI).

Desde su reunión en 1999, la JMPR ha realizado evaluaciones de la IESTI y ha perfeccionado la metodología (Códex Alimentarius, 2017).

### 1.2.1. Estimaciones del consumo

Existen diferentes indicadores de consumo de alimentos, entre los que se encuentran el promedio del consumo diario, el promedio del tamaño de las porciones, valores de percentiles de consumo y el consumo promedio de las personas que realmente consumen el alimento. Para predecir la ingesta de residuos de plaguicidas deben tenerse en cuenta los hábitos de consumo a largo plazo y no las variaciones del día a día, esto permite que se realice una comparación válida con la IDA, que se basa en la ingesta a lo largo de la vida. De esta forma, los valores promedio de consumo diario de alimentos se utilizan para predecir la ingesta de residuos de plaguicidas a largo plazo (WHO, 1997).

Los patrones de consumo varían considerablemente de un país a otro, incluso al interior del mismo país, por esto, se deben realizar las estimaciones de patrones de consumo a nivel nacional. Para determinar la ingesta de residuos de plaguicidas a nivel internacional se emplea el Sistema Global de Monitoreo Ambiental / Programa de Evaluación y Monitoreo de Alimentos (GEMS/Alimento), que tiene 5 dietas regionales (Oriente Medio, Extremo Oriente, África, América Latina y Europa) basadas en los datos de las hojas de balance de alimentos de la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura). Si no se tienen datos disponibles del alimento en las hojas de balance de alimentos, se utiliza el nivel de consumo de un alimento similar, si no se cuenta tampoco con este tipo de información, se utiliza por defecto un valor de 0.1 g/día, que es el valor más bajo cuantificable en las dietas GEMS/Alimento (WHO, 1997).

Para los plaguicidas liposolubles los LMR están especificados para la porción grasa del producto animal. Las cifras de consumo para carne de mamíferos y aves se corrigen con base en el supuesto de que la carne de mamíferos tiene un contenido de grasa del 20% y la carne de aves (con piel adherida) tiene un porcentaje de grasa del 10%. En los casos en que los residuos de plaguicida en la leche se expresen en función de la grasa, GEMS/Alimento asume que la leche entera tiene un porcentaje de grasa del 4%, a menos que se especifique lo contrario (WHO, 1997).

### 1.2.2. Residuo en la porción comestible y después del procesamiento

Los LRM son establecidos para el residuo presente en todo el alimento, incluyendo las partes no comestibles. En los alimentos en los que la piel no se consume la porción externa no comestible con frecuencia va a contener la mayoría del residuo del plaguicida,



en consecuencia, el nivel de residuo en la porción comestible es la que se emplea para estimar la ingesta. Los datos de residuos deberían cuantificar la distribución del residuo de plaguicida en el alimento completo y en la porción comestible, ya que no existe una tasa de distribución universal y la concentración en la porción comestible varía entre los diferentes plaguicidas. En el caso de las frutas que tienen una cáscara que no se puede comer como los bananos, los cítricos y el melón, los ensayos supervisados deben incluir datos de la porción comestible, la piel y toda la fruta. En la práctica, el STMR es estimado directamente de los datos de residuo en la porción comestible (WHO, 1997).

Los datos del residuo en la porción comestible deben ser obtenidos para refinar las estimaciones de la ingesta, especialmente, en los siguientes alimentos: frutas cítricas, banano, piña, kiwi, cereales, semillas oleaginosas y cucurbitáceas con cáscara no comestible como el melón. Entre los diferentes países las porciones comestibles de algunos alimentos pueden variar y, por lo tanto, los gobiernos nacionales deben considerar los hábitos de consumo locales cuando utilicen esta información (WHO, 1997).

Los residuos en el producto crudo se pueden disipar durante el almacenamiento, transporte, preparación, procesamiento comercial y la cocción. Sin embargo, en algunos casos, los residuos pueden concentrarse en las fracciones procesadas del alimento que tendrían niveles mayores de residuo en comparación con el alimento crudo. Algunos plaguicidas pueden ser destruidos por los procesos empleados en la preparación del alimento, como el calentamiento y el hervido, aunque en algunos casos pueden formarse sustancias tóxicas de degradación. Procesos como el lavado, la limpieza, el molido en los cereales y el pulido y blanqueado en el arroz pueden disminuir los niveles del residuo, particularmente, de plaguicidas que no son sistémicos. Por otro lado, procesos como la conversión de frutas en pulpa y la extracción de aceites pueden aumentar la concentración (WHO, 1997).

Los datos sobre los efectos del almacenamiento, procesamiento y cocción en los residuos no se proporcionan constantemente, dicha información debe ser desarrollada con el objetivo de permitir estimaciones reales de la ingesta de plaguicidas. En los alimentos que siempre se consumen procesados (harina, salvado, pan, aceite) se deben evaluar los datos de procesamiento, en algunos alimentos procesados no se tiene suficiente información y se deben obtener los datos de residuos y de consumo (uvas para hacer vino, lúpulo para fabricación de cerveza), en otros casos los alimentos están bien definidos y hay información disponible (frutas para hacer jugo, frutas secas). Cuando un producto procesado es preparado especialmente de un solo tipo de alimento (uvas pasas

producidas a partir de uvas cosechadas en climas que permiten el secado al sol) se debe estimar el residuo en el alimento crudo particular y no en otro y, finalmente, cuando un proceso es único de un país o región se deben obtener datos específicos de residuo y consumo que reflejen estas características (WHO, 1997).

### 1.2.3. Nivel más alto de residuo

Una ingesta alta de un residuo puede ocurrir cuando una porción grande de alimento con una elevada concentración de residuo es consumida, se acordó que la porción grande sería el percentil 97.5 del consumo diario de ese alimento. Se ha demostrado que el nivel de residuo en una unidad de fruta u hortaliza puede ser sustancialmente mayor que el de una muestra compuesta representativa del nivel de residuo en un lote, esto se tuvo en cuenta en la introducción de un factor de variabilidad en la evaluación de riesgo. Este concepto es la base de la evaluación de la ingesta de residuos de plaguicidas a corto plazo (FAO, 2016).

El nivel más alto de residuo (HR) en la muestra compuesta de la porción comestible es obtenido de los estudios para determinar el nivel máximo de residuo (LMR) y se expresa en mg/kg. En los casos en los que la información está disponible solo para el producto completo y no para la porción comestible este valor puede ser utilizado para las estimaciones de la ingesta aguda, aunque no es lo ideal (FAO, 2016).

El nivel más alto de residuo (HR) es estimado de los ensayos supervisados que han sido llevados a cabo de acuerdo con las BPA. Las incertidumbres en estos valores están asociadas, principalmente, con los datos de residuo que estén disponibles. Cuando sólo se dispone de datos limitados sobre residuos, y la distribución del residuo no se conoce, la recomendación resultante para el LMR puede ser sustancialmente mayor que el HR (JMPR, 2006). Usualmente, los estudios llevados a cabo de acuerdo con las BPA dan como resultado el nivel de residuo más alto. Sin embargo, cuando el residuo más alto se deriva de estudios conducidos en condiciones de aplicación menos críticas, el nivel más alto de residuo debe ser seleccionado de este tipo de estudios (FAO, 2016).

El residuo alto es necesario para calcular la ingesta en los productos procesados en los que el hecho de estar a granel o mezclados, probablemente, no influencia el nivel de residuo en el producto listo para consumo, por ejemplo, en la fruta seca o en la piña enlatada. En estos casos, el factor de procesamiento se aplica al residuo más alto de los estudios de residuo supervisados con las BPA máximas, en lugar de al LMR (FAO, 2016).



El residuo más alto en un alimento procesado se expresa como HR-P (residuo más alto – producto procesado). El HR-P es el residuo en el alimento procesado calculado del residuo más alto en el alimento crudo y el correspondiente factor de procesamiento (FAO, 2016). Los valores de la base de datos GEMS/Alimento para las porciones grandes de la dieta en asociación con el peso corporal por país para niños y para la población general son utilizados en el cálculo de la IESTI (FAO, 2016).

El HR utilizado en el cálculo de la IESTI se refiere a los residuos de importancia toxicológica presentes en la porción comestible del cultivo, mientras que el LMR se refiere a la definición de residuo relevante para propósitos de vigilancia relacionados con el comercio del alimento. Existe la preocupación de que realizar la evaluación utilizando el valor del HR en lugar del LMR podría no garantizar la seguridad de los consumidores, sobre todo cuando el LMR es mucho más alto que el HR y la exposición de corto plazo es cercana al 100% de la ARfD (Códex Alimentarius, 2017).

#### 1.2.4. Llamado de datos para BPA alternativas

En este caso se considera que diferentes situaciones tienen diferentes aproximaciones. Cuando el LMR se establece a la concentración del límite de cuantificación (LOQ), a menos que un nuevo método analítico con un LOQ más bajo haya sido desarrollado, el LMR recomendado no puede ser disminuido, incluso si está disponible una BPA alternativa. Por otro lado, independientemente de las BPA, en algunas ocasiones puede ser posible recomendar un LMR con base en el LOQ más bajo, dependiendo del número de ensayos y de la factibilidad y exactitud del método (JMPR, 2006).

Cuando la IESTI supere la ARfD (alrededor 100–200% de la ARfD) y existan BPA alternativas como, por ejemplo, aumento del periodo de carencia, es posible disminuir el LMR. Cuando la IESTI calculada es sustancialmente más alta que la ARfD, un HR de una BPA alternativa debería ser sustancialmente menor que el HR estimado en la evaluación anterior, es decir, la BPA alternativa debería ser significativamente diferente. El número de ensayos que concuerden con la BPA alternativa también deben ser suficientes (JMPR, 2006).

#### 1.2.5. Evaluación de riesgo aguda por residuos de plaguicidas

Se pueden provocar efectos tóxicos agudos por el consumo de alimentos que contengan residuos de ciertos plaguicidas, se considera que para evaluar estos efectos la IDA que se deriva de estudios a corto o a largo plazo no es la dosis de referencia toxicológica más apropiada, por lo cual, se desarrolló la ARfD para evaluar los riesgos agudos,

utilizando los mismos principios básicos y metodologías empleados para derivar la IDA. Se identifica el NOAEL para efectos agudos (efectos en el desarrollo, discrasias sanguíneas, efectos neurotóxicos como neuropatía e inhibición de la colinesterasa) y se aplica un factor de seguridad. Como parte de la evaluación de riesgo se pueden especificar los subgrupos de la población que se encuentran en riesgo con base en los efectos tóxicos agudos usados para establecer la ARfD, de tal manera que el consumo y el peso corporal que se empleen en la evaluación de riesgo sean los más apropiados (WHO, 1997).

Debido a que la IDA incorpora un factor de seguridad de 100-veces, con frecuencia se basa en un NOAEL obtenido de estudios en animales de experimentación (*lifespán studies*) y los intervalos entre las dosis puede introducir un margen de seguridad adicional, las ingestas a corto plazo que se encuentren por encima de la IDA durante un día o varios días no deberían representar un riesgo para la salud en humanos. Sin embargo, las ingestas a corto plazo que se encuentren por encima de la ARfD generan mayor preocupación porque se puede presentar toxicidad después de unas pocas dosis o incluso de una sola dosis. Aun así, no debería asumirse que se presentarán efectos adversos si la ARfD es marginalmente superada, debido a que en su estimación la ARfD se incorpora un factor de seguridad (WHO, 1997).

Durante la evaluación de efectos agudos se debe tener en cuenta el tipo de exposición, ya que esta puede ser individual o múltiple, es decir, el consumo de un alimento específico puede ocurrir en una sola comida o porción o distribuirse a lo largo del día, esta ingesta debe ser comparada con los efectos toxicológicos que son de importancia para las exposiciones a corto plazo. El tipo de exposición es importante, porque si un alimento contiene, por ejemplo, un residuo de carbamato y es consumido en una sola comida o porción se genera mayor riesgo que si es consumido en pequeños incrementos a lo largo del día, debido a que con la dosis única total puede que no sea reversible la inhibición de la colinesterasa y se presenten efectos adversos, mientras que esos efectos pueden no ser evidenciados con pequeñas dosis que permiten se revierta la inhibición de la colinesterasa antes de la exposición subsecuente (WHO, 1997).

En cuanto a los niveles de residuo, para los cálculos de la ingesta a corto plazo se debe utilizar el nivel de residuo en la porción comestible del alimento, la información del residuo en la parte procesada debe ser usada sólo cuando el alimento no se consume crudo. El uso de la mediana de los niveles de residuo no es apropiado para las estimaciones en la evaluación de la exposición a corto plazo (WHO; 1997).



### 1.2.6. Ingesta de corto plazo estimada internacional (IESTI)

En 1994 la JMPR consideró la evaluación de riesgo agudo en respuesta a las reservas presentadas por el CCPR con respecto a los LMR propuestos para plaguicidas con toxicidad aguda. Se sugirió que la tradicional IDA podría no ser apropiada para evaluar los riesgos resultantes de la exposición a corto plazo a residuos de plaguicidas. En 1997 se publicaron las directrices revisadas de la OMS que contienen capítulos de evaluación de riesgos y estimación de la ingesta de residuos de plaguicidas con toxicidad aguda, los procedimientos y las guías prácticas fueron, subsecuentemente, desarrollados y así se inició la rutina formal de evaluación del riesgo agudo por exposición a residuos de plaguicidas a través del consumo de alimentos (FAO, 2016).

Para estimar este tipo de exposición aguda a los residuos de plaguicidas en los que se haya establecido o se vaya a establecer la ARfD se puede utilizar la IESTI. La JMPR evalúa la IESTI y propone un LMR para uno o varios productos (WHO, 2013).

La metodología IESTI fue descrita por primera vez en 1997 en un reporte FAO/WHO y en una reunión subsecuente en 1999, desde entonces, la metodología ha sido utilizada por diferentes autoridades regulatorias y por la JMPR para realizar las evaluaciones de riesgos en el marco del establecimiento de los LMR, y para la realización de evaluaciones de la exposición que determinen el riesgo para los consumidores de la exposición a niveles reales de residuos de plaguicidas en los alimentos.

Para el cálculo de la IESTI se requieren datos del consumo en un único día para el percentil 97.5 en cada subgrupo de consumidores (las llamadas grandes porciones), en conjunto con la unidad de peso, el porcentaje de la porción comestible para cada producto y los niveles de residuos altos y medios derivados de los estudios de campo (Struciński et al., 2006).

Dependiendo de los datos de consumo, la IESTI para cada alimento se calcula mediante una ecuación definida para cada caso (Codex Alimentarius, 2017):

#### **Caso 1**

El residuo en una muestra compuesta (cruda o procesada) refleja el nivel de residuos en una porción del producto que podría consumirse en una comida (el peso de la unidad completa de fruta u hortaliza, expresado como RAC, es inferior a 0,025 kg). El caso 1 también se aplica a la carne, el hígado, los riñones, los despojos comestibles y los

huevos, y para los productos de granos, semillas oleaginosas y legumbres cuando las estimaciones se basan en el uso del plaguicida después de la cosecha.

$$IESTI = \frac{LP * (HR \text{ o } HR - P)}{pc}$$

## Caso 2

La porción de una comida, como una sola unidad de fruta u hortaliza, podría tener una concentración de residuo más alta que la muestra compuesta (el peso total de la fruta o de la unidad vegetal (expresado como RAC) es igual o superior a 0,025 kg).

### Caso 2a

El peso unitario (porción comestible cruda) del producto es menor que el peso de la porción grande.

$$IESTI = \frac{\{Ue \times (HR \text{ o } HR - P) \times v\} + \{(LP - Ve) \times (HR \text{ o } HR - P)\}}{pc}$$

La fórmula del caso 2a se basa en el supuesto de que la primera unidad contiene residuos al nivel de  $[HR \times v]$  y los siguientes contienen residuos a nivel de HR, lo que representa el residuo en la muestra compuesta del mismo lote que el primero.

### Caso 2b

El peso unitario (porción comestible cruda) del producto excede el peso de la porción grande.

$$IESTI = \frac{LP \times (HR \text{ o } HR - P) \times v}{pc}$$

La fórmula del caso 2b se basa en el supuesto de que solo se consume una unidad y contiene residuos al nivel de  $[HR \times v]$ .

## Caso 3

El caso 3 es para aquellos productos procesados en los que, a causa de estar a granel o mezclados, la STMRP representa el residuo más alto posible. El caso 3 también se aplica a la leche y a los granos, las semillas oleaginosas y legumbres, para los cuales las estimaciones se basaron en el uso del plaguicida antes de la cosecha.



$$IESTI = \frac{LP \times (STMR \text{ o } STMR - P)}{pc}$$

Estimaciones de la exposición dietética aguda utilizadas actualmente por la JMPR:

LP	La mayor ración notificada (percentil 97,5 de los consumidores solamente), kg de alimento por persona por día.
HR	El residuo más alto en la muestra compuesta de la porción comestible cruda resultante en los ensayos supervisados realizados según las BPA, utilizados para estimar el nivel máximo de residuos (en mg/kg).
HR-P	El residuo más alto en un producto procesado, mg/kg, calculado multiplicando el mayor residuo en el producto crudo por el factor de procesado.
pc	Peso corporal medio, kg, proporcionado por el país desde el cual se informó del LP. El peso corporal representa el peso corporal medio del grupo de población de la encuesta dietética de la que se derivó la LP (por ejemplo, población general, adultos, niños). Cuando no se tiene información disponible en cada país se recomienda utilizar un peso de 15 kg para niños de 6 años y menores y un peso de 60 kg para la población general.
Ue	Unidad de peso de la parte comestible cruda, kg, proporcionada por el país donde se realizaron los ensayos que dieron lugar al mayor residuo.
U <sub>RAC</sub>	Unidad de peso del producto agrícola bruto (RAC), kg, proporcionada por el país donde se realizaron los ensayos que dieron lugar al mayor residuo.
v	Factor de variabilidad, el factor aplicado al residuo de la muestra compuesta para estimar el nivel de residuos en una unidad con altas concentraciones de residuos.
STMR	Mediana de residuos en ensayos supervisados en la porción comestible cruda de un producto alimenticio (expresada como

mg/kg), derivada del mismo conjunto de ensayos de campo supervisados que el HR.

STMR-P Mediana de residuos en ensayos supervisados en los productos procesados (en mg/kg).

Los Estados miembros del Codex que utilizan LMR del Codex, implícitamente, utilizan también las ecuaciones de la IESTI. Sin embargo, los parámetros introducidos (residuos, factores de variabilidad, unidades de peso, porciones grandes) pueden diferir entre los órganos internacionales (JMPR, EFSA) y países individuales. Debido a las diferencias en estos parámetros introducidos, el resultado de las evaluaciones de riesgos dietarios de corto plazo puede diferir para una combinación particular de plaguicida y producto en distintas partes del mundo (Codex Alimentarius, 2017).

El uso de diferentes parámetros introducidos puede crear barreras comerciales. Por lo tanto, se propuso una evaluación de la metodología de la IESTI por la JMPR para garantizar la armonización internacional de la metodología. En respuesta a lo anterior, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Centro Neerlandés Colaborador de la OMS en Seguridad Química Alimentaria (RIVM9) organizaron un taller científico para intentar reunir las opiniones de los expertos en la metodología de la IESTI. Durante el taller los participantes recomendaron reemplazar las actuales ecuaciones de la IESTI por las siguientes (EFSA, 2015):

La nueva ecuación de la IESTI que reemplaza la actual ecuación de la IESTI en el caso 1 y caso 3:

$$IESTI = LP_{pc} \times MRL \times CF \times PF$$

La nueva ecuación de la IESTI que reemplaza la actual ecuación de la IESTI en el caso 2a y caso 2b:

$$IESTI = LP_{pc} \times LMR \times v \times CF \times PF$$

Se debe definir una lista de productos para los que no aplica el factor de variabilidad, la lista, preferiblemente, no debería estar basada en la unidad de peso porque este es un parámetro variable difícil de armonizar e implementar. Puede ser necesaria la re-clasificación de productos pequeños, mientras tanto, un factor de variabilidad de 3 puede ser usado para productos en los que en el protocolo de muestreo se especifique el número de unidades a ser muestreadas (EFSA, 2015).



Los parámetros introducidos (factor de variabilidad, factor de procesamiento y factor de conversión) deben ser los mismos para el establecimiento y el cumplimiento de un LMR. Se considera apropiado reemplazar el HR y los STMR por el LMR en todos los casos en las ecuaciones para el establecimiento de LMR. Estos cambios recomendados en la ecuación de la IESTI están basados en los 15 años de experiencia que se tienen utilizando las ecuaciones actuales y en la mejor ciencia disponible (EFSA, 2015).

Cuando el LMR se ha establecido al límite de cuantificación (LOQ), el LOQ debe usarse por defecto en la ecuación para determinar la IESTI. Sin embargo, si el uso del LOQ en la ecuación lleva a que se supere la ARfD, y se proporcionan pruebas claras de una situación de ausencia de residuos, otras consideraciones pueden ser hechas por los evaluadores y los gestores de riesgos. Estas ecuaciones propuestas no pueden ser utilizadas para multi-productos o para evaluaciones de riesgo acumulativas (EFSA, 2015).

Para realizar la caracterización del riesgo asociado con la exposición a corto plazo a un plaguicida a través del consumo de un determinado alimento, se compara la IESTI con la dosis de referencia aguda (ARfD) establecida para el compuesto y la ingesta expresada como un porcentaje de la ARfD. Este valor se puede utilizar para estimar el riesgo potencial asociado con el consumo de ese producto alimenticio (JPMR, 2006).

En la evaluación de riesgo a corto plazo se pueden presentar tres situaciones con respecto a la ARfD:

- La ARfD se encuentra disponible y, como caso especial, se ha establecido también para mujeres en edad fértil (14-50 años).
- La ARfD es innecesaria
- El compuesto aún no ha sido evaluado para establecer una ARfD.

Cuando la ARfD está disponible el valor calculado de la IESTI se expresa como porcentaje de la ARfD. Cuando la ARfD se considera innecesaria el cálculo de la IESTI no es necesario, la estimación de los valores HR y HR-P no se requiere ni se usa. Sin embargo, para la estimación de la carga de dieta animal los valores de residuo más alto pueden ser necesarios dependiendo del tipo de producto (FAO, 2016).

Cuando el cálculo de la IESTI para una dupla cultivo-plaguicida resulte en una ingesta mayor al 100% de la ARfD, la JMPR procederá de acuerdo con lo siguiente: debido a las incertidumbres en la evaluación y a las incertidumbres derivadas de cada uno de los parámetros y supuestos utilizados, si se supera la ARfD esto no necesariamente

representa un riesgo para la salud de los consumidores. El establecimiento de la ARfD es, necesariamente, conservador y/o una evaluación de la exposición conservadora que conducen a una estimación excesivamente conservadora del riesgo dietario agudo. Sin embargo, el nivel de conservadurismo introducido por las ecuaciones de la IESTI propuestas no ha sido totalmente evaluado (JPMR, 2006).

Existe una hoja de cálculo de Excel desarrollada por la OMS en cooperación con el Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente de Holanda (RIVM, por sus siglas en holandés) para realizar el cálculo de la IESTI. Los alimentos y los valores de STMR, STMR-P, HR y HR-P son tomados de las tablas de recomendaciones, solamente los valores necesarios en el cálculo deben ser introducidos en las tablas IESTI. Los valores de IESTI en la tabla se expresan como  $\mu\text{k}/\text{kg}$  de peso corporal, el porcentaje de la ARfD no cambia por esta preferencia de unidades (FAO, 2016).

#### **1.2.6.1. IESTI para productos de origen animal**

De acuerdo con lo recomendado en los principios de muestreo, un lote cumpliría con el LMR si:

- La muestra final (consistente en el total combinado y perfectamente mezclado de las muestras primarias tomadas de un lote) de los productos diferentes a la carne y ave contiene un residuo por debajo del LMR;
- Ninguna de las muestras primarias animalizadas de la carne y aves contienen un residuo por debajo del LMR.

Esto implica que no se utilizan valores de variabilidad para el cálculo de la IESTI en productos de origen animal. La estimación de la ingesta aguda de residuos de alimentos de origen animal, con excepción de la leche, debe ser realizada usando el caso 1. Se deben usar los valores 20/80% grasa/ músculo para ganado y otros mamíferos y los valores 10/90% grasa/músculo para aves. Para la leche se aplica el caso 3 (FAO, 2016).

El HR y el LMR para productos de origen animal se derivan considerando el nivel de residuo más alto (la media de residuos para la leche) observado en las diversas matrices animales a diferentes niveles de alimentación y los valores máximos de carga dietaria. Se proponen diferentes valores de HR basados en tres aproximaciones metodológicas:

- Utilizando el factor de transferencia (Tf) calculado al nivel de alimentación más cercano.



- Realizando la interpolación entre los dos niveles más cercanos (no es posible cuando la ingesta estimada no se encuentra dentro del rango de los niveles de alimentación).
- Mediante regresión lineal ( $y=ax+b$ ), considerando todos los niveles de alimentación.

El valor más alto resultante de estas tres aproximaciones se selecciona finalmente como el HR para la matriz animal en consideración. Sin embargo, en el caso donde no se pueda asumir la linealidad de la dosis-respuesta ( $R^2 < 0.9$ ) el valor derivado por regresión lineal no se toma en cuenta. Los STMR son derivados de la misma forma, pero considerando la media del nivel de residuo observado en las diferentes matrices a distintos niveles de alimentación y la mediana de la carga alimenticia (EFSA, 2015).

La EFSA ha desarrollado una calculadora en Excel (Animal model 2015a.xls) con base en las tablas de piensos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD) y en la metodología que se encuentra detallada en la guía OECD 73. Con la hoja de cálculo se puede realizar (EFSA, 2015):

- El cálculo de la carga alimenticia en mg/kg de peso corporal o como mg/kg de MD (materia seca).
- El cálculo de STMR, HR y LMR para matrices de bovinos, ovinos, porcinos y aves.
- La conversión de factores para la evaluación de riesgos para matrices de animales cuando la definición de residuo para monitoreo y para evaluación de riesgos son diferentes.
- Las tablas que son generadas automáticamente pueden ser copiadas al formato Word desde la calculadora de Excel.

### 1.2.7. Evaluación de la exposición a corto plazo a nivel nacional

A nivel nacional la evaluación de la exposición a corto plazo puede ser refinada para ciertos alimentos, mediante la determinación de la distribución del peso de las porciones para los consumidores de dichos alimentos, así como el nivel real del residuo en el alimento como será consumido. A nivel nacional se pueden, también, determinar las distribuciones de peso en las porciones por separado y se pueden realizar estudios para evaluar la exposición de los agricultores u otras personas que pueden estar sujetas a una exposición adicional a plaguicidas por vía dérmica o inhalatoria (WHO, 1997).

Cuando es probable encontrar niveles altos de residuo en más de un alimento puede ser necesario hacer un estimado total de la ingesta de peligros agudos, en este caso, no se considera apropiado sumar la ingesta derivada de estimaciones basadas en grades porciones que contienen residuos al nivel del LMR para obtener la ingesta total, en este último caso, se emplean modelos más sofisticados que generan mejores estimados de la exposición a través de la dieta, ya que incorporan la probabilidad de seleccionar alimentos con diferentes niveles de residuo. Si los datos de consumo se obtienen para porciones individuales pueden ser usados, estos datos pueden ser compilados para describir apropiadamente la ingesta en subgrupos de la población (WHO, 1997).

### 1.2.8. Ingesta diaria estimada internacional para la evaluación de la exposición a largo plazo

La ingesta diaria estimada internacional (IEDI) incorpora factores de corrección para ser aplicados a nivel internacional, la IEDI se calcula para refinar la ingesta estimada con base en toda la información disponible, lo que proporciona el mejor estimado de la ingesta. Para poder estimar la ingesta real del residuo a partir del suministro de alimentos se deben aplicar diferentes factores (WHO, 1997):

- La mediana de los niveles de residuo de estudios supervisados y se debe incluir la definición de residuo.
- El residuo en la porción comestible.
- Los efectos del procesamiento o la cocción en el nivel de residuo.
- Otros usos conocidos del plaguicida.

Para calcular la IEDI se emplea la siguiente ecuación:

$$IEDI = \Sigma STMR_1 \times E_1 \times P_1 \times F_1$$

Donde:

STMR<sub>1</sub> Mediana del nivel de residuo de estudios supervisados para un alimento dado

E<sub>1</sub> Factor de la porción comestible para el alimento

P<sub>1</sub> Factor de procesamiento para el alimento

F<sub>1</sub> Consumo regional del alimento según la base de datos GEMS/Alimento

Si la IDA es excedida por la IEDI después de que se hayan aplicado todos los factores, se deben considerar otros datos relevantes y fuentes de información. Si la IDA continúa siendo excedida, la ingesta se convierte en un problema para los gestores del riesgo (WHO, 1997).



Cada país puede, también, calcular la Ingesta Diaria Estimada Nacional (NEDI) con el objetivo de refinar la IEDI, debido a que la ingesta nacional estaría basada en estimados más reales de los niveles de residuos de plaguicidas en los alimentos y las cantidades consumidas, los datos nacionales son más precisos y culturalmente más relevantes, como en el caso de las porciones comestibles y las prácticas de procesamiento y cocción. A continuación, se presenta una tabla con los factores que pueden ser tenidos en cuenta para refinar las estimaciones en el cálculo de la IEDI y la NEDI.

**Tabla 1.** Refinamiento de las ecuaciones

Ingesta nacional e internacional	Sólo para ingesta nacional
✓ Mediana de los niveles de residuo de los estudios supervisados, incluyendo la definición de residuo.	✓ Porción del cultivo o del alimento tratado.
✓ Residuos en la porción comestible.	✓ Proporción del cultivo o el alimento producido en el país e importado.
✓ Efectos del procesamiento y la cocción en el nivel del residuo.	✓ Datos de monitoreo y vigilancia.
✓ Otros usos conocidos del plaguicida.	✓ Información de estudios de dieta total (información más precisa del consumo).
	✓ Datos de consumo, incluyendo subgrupos de la población (gestantes, niños, altos consumidores, vegetarianos).

Fuente: Tabla elaborada por los autores

### 1.2.9. Ingesta a largo plazo

La ingesta a largo plazo se calcula multiplicando la concentración del residuo (STMR, STMR-P o el LMR) por el consumo per cápita promedio estimado para cada producto con base en las dietas GEMS/Alimento y sumando la ingesta para cada producto. En 2014 la OMS (Organización Mundial de la Salud) decidió dividir los datos de consumo agregado en la base de datos GEMS/Alimento mediante la utilización de factores de distribución derivados de bases de datos de consumo nacional, esto con el objetivo de detallar los datos de consumo necesarios para realizar las evaluaciones de riesgo de plaguicidas. Como resultado se obtuvieron 17 dietas clúster refinadas disponibles en: [http://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/chemical-risks/gems-food/en/](http://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/gems-food/en/).

El modelo JMPR IEDI es una hoja de cálculo de Excel para estimar la ingesta crónica de residuos de plaguicidas, el modelo incorpora las 17 dietas clúster, una vez se introducen

los datos de IDA, STMR (-P) y cuando sea necesario el LMR los cálculos y la generación de una tabla de resultados se realizan de forma automática, la media de peso corporal utilizada en el modelo IEDI es de 55 kg para la dieta clúster G09 y de 60 kg para todos los otros (FAO, 2016).

En el momento de introducir los datos se deben tener en cuenta diferentes factores como la proporción procesada del producto agrícola crudo, cuando los valores STMR-P estén disponibles para alimentos procesados, la porción comestible del producto, si los residuos están disponibles para esta porción, y los factores de procesamiento. En los casos en que no estén disponibles los valores de los STMR para el alimento y el residuo se pueden utilizar los valores del LMR, si esta situación se presenta se debe explicar a profundidad en el informe que se genere de la evaluación (FAO, 2016).

En la hoja de cálculo se ingresan los siguientes datos:

- La dieta se expresa en g/persona/día.
- La ingesta diaria se expresa en  $\mu\text{g}$ /persona.
- El LMR no se ingresa a menos que vaya a ser usado en los cálculos.
- Los datos de entrada para carne y grasa se basan en un valor de 20/80% grasa/músculo para ganado y otros mamíferos y en un valor 10/90% grasa/músculo para aves.

Cuando el plaguicida se usa también como medicamento veterinario y tiene LMR para el producto animal, el residuo de medicamento veterinario debe ser tenido en cuenta para el cálculo de la IEDI. La ingesta a largo plazo se expresa como un porcentaje de la IDA para una persona de 60 kg, con excepción de la dieta clúster G09 (Asia) que es de 55 kg. Los porcentajes se redondean a un número entero hasta 9 y por encima de eso al 10 más cercano. Cuando el porcentaje es mayor de 100 la JMPR realiza una nota sobre este efecto en su reporte. Sin embargo, porcentajes por encima de 100 deben ser interpretados necesariamente como un riesgo a la salud debido a que las asunciones sobre las que se basa la evaluación son conservadoras. A nivel nacional es posible realizar un mayor refinamiento en el cálculo de la ingesta, tomando en consideración información más detallada del consumo de alimentos, del monitoreo y la vigilancia de alimentos, datos de estudios de dieta total, información confiable sobre el porcentaje del cultivo tratado y el porcentaje importado (FAO, 2016).



### 1.2.10. Manejo de los casos en los que la ingesta supera la IDA o la ARfD por la JMPR

Cuando se aplican los procedimientos anteriormente descritos para evaluar los residuos de plaguicidas se obtienen los mejores estimados de ingesta de acuerdo con la información disponible y las metodologías utilizadas a nivel internacional. La JMPR, mediante el uso de notas al pie de página, hace un llamado de atención sobre los casos en que la exposición excede la IDA o la ARfD (FAO, 2016).

Si la JMPR estima que la ingesta a largo plazo de una revisión periódica o para un compuesto nuevo continúe excediendo la IDA para una o más de las dietas clúster se escribe una nota al pie de página en la tabla de recomendaciones y en el capítulo del reporte que compendia los resultados de la evaluación de riesgo. Si se evidencia que la ingesta a corto plazo para un compuesto supera la ARfD de uno o más alimentos se escribe una nota al pie de página en la tabla de recomendaciones:

- Con base en la información suministrada para la reunión, se concluye que la ingesta a corto plazo del residuo por el consumo del alimento puede representar un problema de salud pública.

Existe cierto grado de conservatismo en la derivación de la ARfD, así como en la estimación de la ingesta. Por ejemplo, cuando se calcula la ARfD se incluye un factor de seguridad de variabilidad interindividual, y de esta forma la dosis de referencia está diseñada para proteger a los individuos que se encuentran en el extremo superior de la susceptibilidad en humanos. Es probable que exista una superposición limitada entre la población más sensible a un plaguicida en particular y la población con una ingesta estimada de residuos superior a la ARfD (FAO, 2016).

En los casos en que la ARfD es excedida se deben tener en cuenta otras consideraciones, por ejemplo: la cantidad por la que se excede la ARfD, la base sobre la cual fue establecida la ARfD y las incertidumbres en la estimación de la ingesta. En los casos en que la IDA o la ARfD son excedidas, la JMPR indica en su reporte que parte de la evaluación de riesgo deja un margen más amplio para ser refinada. Si no es posible refinar más las estimaciones, el LMR no será adoptado por el CCPR (FAO, 2016).

### 1.3. LMR para Medicamentos Veterinarios

Los LMR para medicamentos veterinarios, también conocidos como MRLVD, se obtienen con referencia a la IDA, para su cálculo se consideran los datos de residuos específicos y las buenas prácticas veterinarias (GVP, por sus siglas en inglés). JECFA realiza recomendaciones para LMR con base en estimaciones de la exposición crónica a residuos de medicamentos veterinarios a través de la dieta, en los que se usan los datos de las estimaciones puntuales de la cantidad de alimentos consumidos y las concentraciones de residuo (IPCS, 2009).

Un residuo de medicamento veterinario incluye el compuesto parental y/o sus metabolitos en la porción comestible del alimento de origen animal e incluye residuos o impurezas asociadas al medicamento veterinario en cuestión.

Para recomendar un LMR en productos no procesados de origen animal JECFA usa estudios de eliminación de residuo, en los que el compuesto parenteral está radio marcado y, también, estudios en los cuales no lo está. Con el primer tipo de estudio se estima el cambio en la concentración del residuo en el tiempo y se identifica una sustancia marcadora (sustancia con una relación cuantitativa conocida entre su concentración y la concentración total del residuo), el LMR se define con base en la sustancia marcadora. El segundo tipo de estudio provee información sobre el cambio en el tiempo de la concentración del residuo marcador de medicamentos veterinarios en productos de origen animal sin procesar bajo condiciones de uso aprobadas. La información procedente de estos estudios es empleada para el establecimiento de LMR y para la estimación de la exposición utilizando puntos de tiempo adecuados en la curva de eliminación de residuos, de esta forma, el LMR es expresado como una concentración del residuo marcador y las ingestas diarias son estimadas como la cantidad total de residuo consumida por una persona (IPCS, 2009).

Los LMR se recomiendan, generalmente, para diferentes tejidos comestibles y productos como, por ejemplo, músculo, hígado, riñón y grasa de animales que se sacrifican, piel de aves de corral en proporciones naturales (cuando se considere necesario de cerdos), para músculo y piel de peces en proporciones naturales, así como para leche, huevos y miel. Las dosis de tratamiento en los estudios de reducción deben incluir siempre la dosis máxima permitida administrada de la formulación comercial bajo las condiciones de uso autorizadas, estos estudios también tienen que proporcionar información de todos los tipos de residuo que puedan formarse. Desde el punto de vista de toxicología, se requiere



información farmacológica y toxicológica de la sustancia, así como estudios del metabolismo y los demás necesarios para caracterizar las moléculas específicas que van a ser estudiadas. Generalmente, los metabolitos que hacen parte de los residuos totales en un 10% o más son candidatos para evaluación toxicológica (IPCS, 2009).

Para sustancias que tengan una IDA derivada de un efecto adverso se considera que todos los residuos tienen la misma significancia toxicológica que el compuesto parental, a menos que los datos suministrados por JECFA permitan descartar el residuo o la información muestre que un metabolito tiene mayor toxicidad que el compuesto parental y, por ende, necesite ser evaluado separadamente. De esta forma, se asume por defecto que puede haber un efecto aditivo en las dosis de los diferentes residuos. En algunas ocasiones, la cantidad de residuo en el sitio de aplicación del medicamento excede el LMR. Para evaluar las implicaciones en inocuidad se solicita información sobre la concentración de los residuos en el sitio de la aplicación bajo condiciones estandarizadas (FAO y WHO, 2009).

Si las concentraciones de residuos en tejidos y productos, que se estiman a partir de los estudios de eliminación, cuando el medicamento se administra de acuerdo con las Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios (GPVD, por sus siglas en inglés), se encuentran por debajo de las concentraciones máximas aceptables toxicológica y microbiológicamente, los niveles observados determinarán la recomendación para LMR. Si las estimaciones de la exposición al residuo calculadas bajo las GPVD exceden la IDA, el uso del medicamento en animales para producción de alimento debe ser modificado con el fin de reducir la concentración en tejidos a niveles aceptables antes de que pueda recomendarse un LMR. Un LMR puede ser innecesario cuando hay un margen muy amplio entre la exposición al residuo y la IDA (IPCS, 2009).

Los factores considerados en el establecimiento del LMR incluyen:

- Definiciones de residuo;
- La especie animal;
- Producto (su importancia en comercio y consumo);
- Exactitud de los métodos utilizados en todos los ensayos y estudios;
- Métodos analíticos adecuados para propósitos de vigilancia;
- GAP o GPVD.

Se puede recomendar un LMR temporal cuando, aunque exista una IDA, no se tengan datos adecuados de residuo o del rendimiento del método analítico o cuando la IDA sea

temporal. El establecimiento de un LMR puede considerarse innecesario cuando existe un margen demasiado amplio de seguridad entre la exposición al residuo a través de la dieta y la IDA, tomando en cuenta los niveles endógenos de la sustancia cuando haya lugar. Cuando se ha establecido una IDA, pero no se han detectado residuos en los productos en ninguno de los estudios de eliminación utilizando una metodología validada, se puede establecer el LMR con base en el límite de cuantificación (LOQ) del método de control propuesto (IPCS, 2009).

#### 1.4. Ingesta Diaria Admisible para Residuos con Actividad Microbiológica

El establecimiento de la IDA para medicamentos, usualmente, se basa en la toxicidad del compuesto parental más que en la de los metabolitos. Sin embargo, algunas veces puede ser necesario calcular la IDA para los metabolitos de forma individual. Cuando los metabolitos son responsables de la actividad del medicamento, la actividad del compuesto parental no se tendrá en cuenta en el establecimiento de la IDA en la que se basa el LMR; la IDA estará basada en las propiedades toxicológicas de los metabolitos una vez se apliquen los factores de seguridad apropiados (IPSC, 2009).

El factor de seguridad se aplica al NOAEL derivado de los estudios con los efectos más relevantes y apropiados desde el punto de vista toxicológico, microbiológico y farmacológico. Usualmente, se selecciona un factor de seguridad de 100 cuando el NOAEL se deriva de estudios a largo plazo realizados en animales, asumiendo que los humanos son 10 veces más sensibles que los animales de experimentación y que existe otro rango de 10 veces entre individuos de la misma especie. Cuando no se observan efectos adversos en estudios a largo plazo se puede aplicar un factor de incertidumbre de 100 al NOAEL derivado de estudios a corto plazo, usualmente, para que estudios como estos sean aceptados deben tener una duración de al menos 3 meses. En algunos casos un factor de seguridad de 100 puede no ser suficiente, por ejemplo, cuando los datos están incompletos, el número de animales es insuficiente, los datos de animales individuales no son reportados, cuando se presentan efectos irreversibles (teratogenicidad, carcinogenicidad), en estos casos, se pueden llegar a usar factores de seguridad de 200, 500 y hasta 1000 (IPCS, 2009).

En las sustancias que tienen actividad antimicrobiana se debe tener en cuenta el riesgo microbiológico en la evaluación de estos compuestos, específicamente, cuando se establece la IDA con base en el NOAEL para efectos antimicrobianos. La evaluación va a determinar si los residuos de antimicrobianos consumidos a través de productos de



origen animal generan un riesgo para la salud de los seres humanos, relacionado con presión positiva en la flora intestinal favoreciendo el crecimiento de microorganismos con resistencia natural o adquirida (IPCS, 2009).

Para el establecimiento de la IDA en medicamentos que tienen efecto en la microflora intestinal se emplea una metodología diferente. Para este caso en particular el JECFA ha desarrollado un árbol de decisiones para determinar si residuos microbiológicamente activos ingresan al colon, y se basa en tres preguntas:

- Paso 1: ¿los residuos del medicamento o sus metabolitos son microbiológicamente activos contra microorganismos de la flora intestinal humana?
- Paso 2: ¿los residuos ingresan al colon?
- Paso 3: ¿los residuos que ingresan en el colon conservan su actividad microbiológica?

Si la respuesta es “no” a cualquiera de las tres preguntas iniciales no es necesario establecer una IDA microbiológica. Sin embargo, cuando este tipo de residuos estén presentes, puede ocurrir disrupción de la barrera de colonización e incremento de la resistencia microbiana (IPCS, 2009).

- Paso 4: Se provee justificación científica para eliminar las pruebas para alguno de los efectos.
- Paso 5: Se determina la IDA microbiológica, si no es necesaria se emplea la IDA toxicológica o farmacológica.

Para el establecimiento de la IDA microbiológica pueden emplearse datos de observaciones en humanos si están disponibles. Sin embargo, usualmente, la IDA se basa en estudios *in vitro* de concentración inhibitoria mínima (MIC). La siguiente ecuación se usa para derivar la IDA microbiológica:

$$IDA = \frac{MIC_{calc} \times \text{Masa del contenido del colon}}{\text{fracción oral de dosis disponible a microorganismos} \times UF \times 60kg}$$

- ✓ MIC<sub>cal</sub> representa el 90% del límite de confianza inferior para la MIC<sub>50</sub> (MIC para el 50% de las cepas de los organismos sensibles más relevantes) para el género blanco del medicamento.
- ✓ Se asume que la masa del colon es de 220 g/día.

- ✓ La fracción de dosis oral disponible al microorganismo se basa idealmente en mediciones *in vivo* del medicamento administrado de forma oral.
- ✓ UF es el factor de incertidumbre, que se emplea de forma totalmente diferente que cuando está basado en datos toxicológicos. Tiene en cuenta la incertidumbre por la cantidad y relevancia de la información disponible sobre la MIC. Generalmente, los factores de incertidumbre se encuentran entre 1 y 10.
- ✓ 60kg es el peso estándar en humanos.

## 1.5. Aceptabilidad Toxicológica del LMR

JECFA ha desarrollado una metodología de evaluación del riesgo para residuos de medicamentos veterinarios, para la recomendación de LMR con base en los estimados de ingesta crónica calculados de la mediana de los niveles de residuo para una canasta alimenticia teórica (300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón, 50 g de grasa, 1500 g de leche, 100 g de huevos y 20 g de miel), a partir de los cuales se estima una ingesta diaria conservadora de residuo conocida como Ingesta Diaria Estimada (EDI) (IPCS, 2009).

Cuando se requiere evaluar sustancias con información toxicológica disponible limitada para establecer la IDA y se considera que el consumo de residuos de medicamentos veterinarios no representa un peligro toxicológico en un periodo limitado de tiempo, por ejemplo, en el tiempo que se requiere para generar y evaluar datos de evaluaciones toxicológicas ulteriores, y al mismo tiempo no se está suficientemente seguro que el consumo de los residuos a lo largo de la vida no plantee un riesgo para la salud, se puede establecer una IDA temporal. Un LMR temporal puede recomendarse por razones similares, como la disponibilidad de métodos analíticos confiables o de información adicional sobre la naturaleza de la cuantificación de los residuos (IPCS, 2009).

Cuando se establece una IDA temporal se debe especificar qué información se requiere para resolver el vacío de datos y se fija una fecha para reevaluación. El mismo enfoque se aplica para los LMR. Cuando se realiza la reevaluación es posible: i) establecer una IDA definitiva, ii) prorrogar la IDA temporal, iii) no prorrogar la IDA temporal, es decir, se retira. Estas mismas opciones aplican para los LMR temporales (IPCS, 2009).

Cuando se recomienda un LMR, JECFA lleva a cabo una evaluación de la exposición a largo plazo (crónica) a residuos de medicamentos veterinarios, en la que se utiliza la



cantidad de alimento consumida y la concentración del residuo. El resultado numérico de esta estimación es la EDI (ingesta diaria estimada), ingesta que luego es comparada con el tipo y la cantidad de residuo que se considera no representa un peligro para la salud humana desde el punto de vista toxicológico, farmacológico o microbiológico, y que se expresa como IDA (Ingesta Diaria Admisible). JECFA ha confirmado la utilidad de la EDI como herramienta para asegurar que la ingesta de residuos resultante del uso de medicamentos veterinarios de acuerdo con las GPVD y el LMR recomendado no exceda la IDA. El uso de la EDI se aplica actualmente sólo para la evaluación de toxicidad crónica y evaluación de la exposición crónica a residuos de medicamentos veterinarios (IPCS, 2009).

Para evaluar las implicaciones en inocuidad de los residuos en el sitio de inyección del medicamento los valores se comparan con la ARfD. Sin embargo, aún no se ha determinado el consumo para estimar la ingesta aguda y, por ende, en estos casos se emplea el consumo de músculo en el cálculo de la ingesta crónica, y el sitio de inyección reemplaza el tejido muscular para la estimación de la ingesta aguda. JECFA no incluye residuos que persisten cerca o en el sitio de inyección en la evaluación de la contribución de residuos de medicamentos en tejidos comestibles para estimar la ingesta diaria (crónica) expresada por la EDI (IPCS, 2009).

## 2. Metodología para la Evaluación de la Seguridad Toxicológica de los Límites Máximos de Contaminantes en los Alimentos

En el Codex Alimentarius un contaminante se define como cualquier sustancia no añadida intencionalmente al alimento, que está presente en dicho alimento como resultado de la producción (incluidas las operaciones realizadas en agricultura, zootecnia y medicina veterinaria), fabricación, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, empaquetado, transporte o almacenamiento de dicho alimento o como resultado de contaminación ambiental. Este término no abarca fragmentos de insectos, pelo de roedores y otras "materias extrañas". En esta definición no se incluyen los contaminantes que son importantes únicamente desde el punto de vista de la salud pública, los residuos de plaguicidas, los residuos de medicamentos veterinarios, las toxinas microbianas y los residuos de coadyuvantes de elaboración (Codex Alimentarius, 1995).

La presencia de contaminantes químicos o indeseables en los alimentos y piensos algunas veces es inevitable, debido a que estas sustancias pueden ocurrir ubicuamente (dioxinas, metales) o son de origen natural (alcaloides, micotoxinas). Por consiguiente, la exposición de los seres humanos y los animales a estas sustancias es también inevitable. Los evaluadores de riesgo tienen la tarea de evaluar si la exposición a un contaminante químico en el alimento está probablemente asociada con efectos adversos en la salud o si representa un riesgo para los consumidores de alimentos de origen animal. Cuando sea posible y se requiera se establece una dosis de referencia toxicológica para la sustancia, como la Ingesta Diaria Tolerable (IDT), en los casos de las sustancias genotóxicas y cancerígenas se usa la aproximación de Margen de Exposición (MOE) (EFSA, 2012).

El Límite máximo del Codex (LM) para un contaminante presente en un producto alimenticio o forrajero es la concentración máxima de esa sustancia que la Comisión del Codex Alimentarius recomienda se permita legalmente en dicho producto (Codex Alimentarius, 1995).

El Comité del Códex de Contaminantes de los Alimentos (CCCF) establece los límites máximos LM en el caso de los contaminantes químicos. El LM debe ser compatible con los niveles de ingesta tolerables y estar basado en el nivel de contaminación más bajo que pueda ser razonablemente alcanzado sin retirar el alimento de la cadena alimenticia. Debido a que los contaminantes tienen efectos tóxicos crónicos, es poco probable que el establecimiento del LM para el contaminante en un determinado alimento tenga un



impacto directo o inmediato en la exposición de la población a menos que una proporción significativa del alimento sea retirada del mercado. Adicionalmente, cuando la exposición total a una sustancia química se encuentra por debajo del valor de referencia toxicológico, es improbable que el LM que contribuye a la exposición tenga algún impacto en términos de salud pública (IPCS, 2009).

El LM es un valor conveniente empleado para evaluar la exposición con propósitos regulatorios, pero se considera que una persona no siempre va a consumir alimentos que contengan sustancias químicas en sus LM correspondientes. Datos analíticos de la concentración de la sustancia en el alimento son necesarios para estimar con mayor precisión los niveles que pudieran, probablemente, ser encontrados en los alimentos como son consumidos, estos datos pueden ser obtenidos del monitoreo y la vigilancia de sustancias químicas en los alimentos. Puede ser apropiado seleccionar diferentes fuentes de información (IPCS, 2009).

## 2.1. Principios para Establecer Niveles Máximos en Alimentos y Piensos

Deberán establecerse LM solamente para aquellos alimentos en los que el contaminante pueda hallarse en cantidades tales que pueda resultar importante para el cómputo de la exposición total del consumidor. Los límites máximos deberán fijarse de tal forma que el consumidor resulte suficientemente protegido. Deberán aplicarse los principios de las buenas prácticas de fabricación y las buenas prácticas agrícolas, que han sido definidas por el Codex. Los niveles máximos se basarán en principios científicos sólidos que conduzcan a niveles aceptables en todo el mundo, con el fin de que no exista ningún obstáculo injustificado al comercio internacional. Los LM estarán definidos claramente con respecto al estado de tramitación y al uso previsto (Codex Alimentarius, 1995).

A la hora de elaborar Límites Máximos de Contaminantes en Alimentos se deberán considerar los siguientes criterios (Codex Alimentarius, 1995):

- Información toxicológica: debe incluir la información de la sustancia tóxica, información sobre el metabolismo, toxicocinética y toxicodinámica que incluya la transferencia de la sustancia de los piensos a los tejidos y productos animales comestibles, información sobre toxicidad aguda y crónica, información referente a la aceptabilidad de la inocuidad y otros datos que se consideren pertinentes.

- Datos de análisis: datos cualitativos y cuantitativos validados sobre muestras representativas, y procedimientos apropiados de muestreo.
- Datos de ingestión: presencia del contaminante en alimentos de importancia en la dieta, en alimentos de consumo generalizado, en componentes de alimentos y piensos, datos sobre el consumo en grupos de consumidores de exposición máxima y alta, resultados de estudios de dieta total si están disponibles, datos de consumo en poblaciones susceptibles, otros datos que se consideren relevantes.
- Consideraciones tecnológicas: información sobre procesos de contaminación, posibilidades técnicas, prácticas de producción y fabricación y aspectos económicos relacionados con la gestión y el control de los niveles de contaminantes.

## 2.2. Establecimiento de Niveles Máximos

El establecimiento de niveles máximos (NM) para contaminantes en los alimentos y los piensos requiere la aplicación de varios principios (Codex Alimentarius, 1995):

- Sólo deberán establecerse niveles máximos (NM) para aquellos contaminantes que presenten un riesgo significativo para la salud pública y que se sepa, o se prevea, que pueden plantear problemas en el comercio internacional.
- Se establecerán para alimentos que tengan importancia para la exposición del consumidor al contaminante.
- Se deberá asignar a los NM el valor más bajo que razonablemente pueda alcanzarse y a niveles necesarios para proteger al consumidor, siempre y cuando ello sea aceptable desde el punto de vista toxicológico.
- Las propuestas de NM para productos deberán basarse en datos procedentes de varios países y fuentes, que comprendan las principales zonas y procesos de producción de estos productos, en la medida en que participan en el comercio internacional.
- Los NM no deberán ser inferiores a un nivel que pueda analizarse con métodos de análisis que puedan establecerse y sean aplicables, fácilmente, en los laboratorios que se encargan del control del alimento y los piensos, a menos que consideraciones relacionadas con la salud pública exijan un NM más bajo que sólo pueda verificarse con un método de análisis más complejo y sensible, con un límite de detección más bajo adecuado. En todo caso, siempre se deberá disponer de un método de análisis validado con el que sea posible controlar el NM.



- En términos generales, los NM se establecen para productos primarios. Normalmente, sería preferible que el NM se exprese como la concentración del contaminante en el producto tal como se presenta, considerando el peso del producto fresco, aunque en algunos casos puede haber argumentos válidos para que se prefiera expresarlo con respecto al peso en seco (este puede ser en particular el caso para los contaminantes en los piensos) o sobre la base del peso graso (esto puede ser en particular el caso de los contaminantes solubles en grasa). El producto deberá definirse preferiblemente tal como se utiliza en el comercio.
- Es conveniente que se proporcione orientación con respecto a la posible aplicación de NM establecidos para productos primarios a productos elaborados o de ingredientes múltiples. En el caso de productos concentrados, deshidratados o diluidos será, por lo general, apropiado utilizar el factor de concentración o dilución para poder obtener un juicio primario sobre los niveles del contaminante en estos productos elaborados. Adicionalmente, se deberá proporcionar información sobre el comportamiento del contaminante durante la elaboración (por ej., lavado, pelado, extracción, cocción, secado, etc.) para ofrecer una orientación más adecuada al respecto.
- Sería preferible que no se establezcan NM de valor más alto que el aceptable con un criterio primario (ingestión máxima teórica y estimación del riesgo) de aceptabilidad desde el punto de vista de la salud pública. Si esto plantea problemas en relación con otros criterios utilizados para el establecimiento de los NM, será necesario efectuar nuevas evaluaciones con respecto a las posibilidades de reducir los niveles del contaminante, por ejemplo: mejorando las condiciones de las BPA y/o las BPF. Si esto no proporciona una solución satisfactoria, habrá que efectuar nuevas y más detalladas investigaciones del riesgo y de la gestión del riesgo del contaminante para tratar de llegar a un acuerdo acerca de un NM aceptable.

### 2.3. Procedimiento para la Evaluación de Riesgos en Relación con los LM propuestos

En el caso de los contaminantes resulta más difícil el control de su presencia en los alimentos y los piensos que cuando se trata de aditivos alimentarios y residuos de plaguicidas. Esta situación influirá inevitablemente en los LM propuestos. El procedimiento comporta la evaluación de la ingestión alimentaria en relación con los LM

vigentes o propuestos, y del valor de referencia toxicológico. En caso de que se transfiera un contaminante de los piensos a un alimento de origen animal deberá estimarse la ingesta del contaminante por las diferentes especies animales de las que se produce el alimento, y los niveles consiguientes presentes en el alimento de origen animal (Códex Alimentarius, 1995).

Para obtener la mejor estimación de la ingestión alimentaria se tiene en cuenta el modelo alimentario nacional y se introducen correcciones relativas a los cambios de concentración en el curso del transporte, el almacenamiento y la preparación del alimento, así como a las concentraciones conocidas en los alimentos tal como se consumen, etc. En los cálculos de ingestión se pueden utilizar modelos de consumo de alimentos con una ingestión más alta de alimentos críticos, cuando ello forme parte de una política nacional o internacional aceptada de protección de la salud y gestión (Códex Alimentarius, 1995).

Siempre que se pueda, los datos calculados deben cotejarse con los resultados de mediciones de la ingestión. Las propuestas de LM deben ir acompañadas de cálculos de la ingestión y conclusiones de la evaluación de riesgos en relación con la aceptabilidad y el uso de dichos LM. En los cálculos de la ingestión deberá aplicarse la metodología descrita en la Política del CCFAC para la evaluación de la exposición y, si procede, deberá ir acompañada del trazado de curvas de distribución relativas a la concentración en alimentos o grupos de alimentos. Las declaraciones de los gobiernos, a propósito de la aceptación o no aceptación de LM propuestos del Codex, deben hacer referencia a cálculos de la ingestión especificados y a conclusiones de la gestión de riesgos que respalden tal posición (Códex Alimentarius, 1995).

La evaluación de la exposición constituye uno de los cuatro componentes de la evaluación de riesgos dentro del marco de análisis de riesgos adoptado por el Codex como base para todos los procesos de establecimiento de normas. La contribución estimada de grupos de alimentos o alimentos específicos a la exposición dietética total a un contaminante, en relación con un valor de referencia cuantitativo de peligro sanitario (como la PMTDI, PTWI), proporciona información adicional necesaria en el establecimiento de prioridades para la gestión de riesgos de los grupos de alimentos o alimentos específicos (Codex Alimentarius, 2016).

La exposición dietética total se expresa como porcentaje de la ingestión tolerable (p.ej., PTDI, PTWI u otro punto de referencia toxicológico adecuado). En el caso de un carcinógeno con un umbral poco claro, el JECFA utiliza los datos disponibles sobre



ingestión, combinados con los datos sobre la potencia carcinogénica, para calcular los riesgos potenciales para la población. A partir de las estimaciones de exposición dietética, se identifica los alimentos o grupos de alimentos que contribuyen en medida significativa a la exposición, de conformidad con los criterios del CCCF para la selección de grupos de alimentos que contribuyen a la exposición (Codex Alimentarius, 2016).

El CCCF determina los criterios para la selección de los alimentos o grupos de alimentos que contribuyen, en medida significativa, a la exposición total a un contaminante o una toxina en la dieta. Estos criterios se basan en el porcentaje de la ingestión tolerable (o análogo valor de referencia de peligro para la salud) aportado por un determinado alimento o grupo de alimentos y en el número de regiones (según la definición de dietas de grupos de consumo de GEMS/Alimentos) en las que la exposición dietética supera dicho porcentaje. Los criterios son los siguientes (Codex Alimentarius, 2016):

- Alimentos o grupos de alimentos en los que la exposición al contaminante o la toxina representa, aproximadamente, el 10 por ciento o más de la ingestión tolerable (o valor análogo de referencia para el peligro en salud) en una de las dietas de grupos de consumo de SIMUVIMA/Alimentos;
- Alimentos o grupos de alimentos en los que la exposición al contaminante o la toxina representa, aproximadamente, el 5 por ciento o más de la ingestión (o valor análogo de referencia para el peligro en salud) en dos o más de las dietas de grupos de consumo de SIMUVIMA/Alimentos;
- Alimentos o grupos de alimentos que pueden tener un impacto significativo en la exposición de grupos específicos de consumidores, aunque la exposición no supere el 5 por ciento de la ingestión tolerable (o valor análogo de referencia para el peligro en salud) en ninguna de las dietas de grupos de consumo de SIMUVIMA/Alimentos. Estos se considerarían caso por caso.

### 3. Metodología para la Evaluación de la Seguridad Toxicológica de los Límites Máximos de Uso

Los aditivos generalmente se definen según la FDA como sustancias cuyo uso intencionado resultará o se espera razonablemente que resulte, directa o indirectamente, en un componente del alimento o afectará las características del alimento (FDA, 2000).

Según el Codex Alimentarius se entiende por aditivo alimentario 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, resulte o pueda preverse razonablemente que resulte (directa o indirectamente) 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 (Codex Alimentarius, 1995).

Históricamente, los aditivos alimentarios se han clasificado en directos e indirectos, generalmente, se entiende que los aditivos alimentarios directos son compuestos que son directamente adicionados al alimento para alcanzar un efecto técnico (emulsificación, edulcoración) y los aditivos alimentarios indirectos incluyen sustancias usadas en la producción, manufactura, empaque, procesamiento, preparación, tratamiento y transporte (FDA, 2000).

#### 3.1. Evaluación de la Información Toxicológica

Los requerimientos de pruebas toxicológicas para evaluar la inocuidad de aditivos en los alimentos han evolucionado en los últimos años, en la medida en que el conocimiento en el campo de la toxicología se ha expandido. Anteriormente, estudios a corto plazo o agudos eran considerados adecuados, en este momento las recomendaciones, usualmente, incluyen estudios de toxicidad a largo plazo, los toxicólogos deben ejercer su juicio científico para determinar los estudios de toxicidad que son necesarios para evaluar adecuadamente la seguridad de un aditivo directo o un colorante usado en el alimento, para tomar esta decisión se debe tener en cuenta el conocimiento hasta la



fecha sobre las propiedades de compuesto, las condiciones de uso intencionado y los estándares actuales para pruebas de toxicidad (FDA, 2000).

De los datos enviados en la solicitud de evaluación para demostrar la seguridad del aditivo, el toxicólogo debe determinar el Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL), seleccionar el factor de seguridad apropiado y calcular la Ingesta Diaria Aceptable (IDA).

El desarrollo de la evaluación toxicológica de los aditivos alimentarios se describe con detalle en otro documento tipo guía metodológica del grupo ERIA.

### 3.2. NOAEL

En un estudio toxicológico variaciones no relacionadas con la incidencia de los efectos tóxicos pueden ocurrir y dependen de diferentes factores como el origen de los animales, el sexo, las variaciones genéticas, la dieta, la edad al momento de la muerte, condiciones ambientales y los criterios histológicos usados por los patólogos.

Por otro lado, es tarea de los evaluadores de riesgo determinar, de los datos recibidos, el efecto tóxico más sensible relacionado con el tratamiento, este efecto adverso es el efecto tóxico que ocurre en los animales de experimentación a la exposición más baja a la sustancia de interés. La dosis más alta a la que no se produce este efecto adverso es el NOAEL (FDA, 2000).

### 3.3. Factores de Seguridad

El uso de factores de seguridad está basado en la observación de que, usualmente, las sustancias tóxicas tienen umbrales por debajo de los cuales los efectos tóxicos no son detectados. Los factores de seguridad tratan de considerar las diferencias entre animales y humanos y las diferencias en la sensibilidad en humanos. El uso de los factores de seguridad pretende proveer un margen de seguridad adecuado para los consumidores.

Para los efectos no cancerígenos el NOAEL es dividido por un factor de seguridad para obtener un estimado de la IDA (Ingesta Diaria Admisible) del aditivo para los humanos. La selección del factor de seguridad está basada en la importancia biológica del efecto, las incertidumbres inherentes a la extrapolación de información de estudios en animales a los humanos y otros factores de juicio. Según la FDA (21 CFR 170.22), cuando se

requiera determinar si el uso intencionado de un aditivo es seguro se aplicará un factor de 100 a 1 para hacer la extrapolación de datos de estudios en animales a humanos, lo que significa que a un aditivo alimentario para uso en humanos no se le garantizará una tolerancia que exceda 1/100 la cantidad máxima demostrada sin efecto adverso en animales de experimentación. Sin embargo, cuando la evidencia lo justifique, se puede aplicar otro factor de seguridad, por ejemplo, los factores de seguridad pueden modificarse debido a sub-poblaciones potencialmente sensibles como niños, ancianos, estados de deficiencia individuales y falta de desarrollo de los sistemas metabólicos (FDA, 2000).

### 3.4. IDA

La ingesta diaria aceptable (IDA) se estima, generalmente, mediante la división del NOAEL estimado de los estudios de la sustancia por el factor de seguridad. El NOAEL se expresa como mg del aditivo por kg de peso corporal en humanos. Un aditivo se considera seguro para el uso intencionado si la ingesta diaria estimada (EDI) del aditivo es menor o se aproxima a la IDA. Debido a que la IDA se calcula para proteger del efecto adverso más sensible, se considera que también protege contra otros efectos adversos que ocurren a exposiciones mayores del ingrediente (FDA, 2000).

Si en la evaluación inicial se identificara alguna preocupación de inocuidad se requiere refinar la evaluación de la exposición. Para esto se pueden incluir asunciones menos conservadoras con base en información más específica sobre el consumo de alimentos, se pueden emplear datos de la concentración real del aditivo en los alimentos provenientes de la industria y tener en cuenta el impacto del procesamiento y preparación de los alimentos (Codex Alimentarius, 2014).

### 3.5. Máximo Nivel de Uso

El máximo nivel de uso de un aditivo es la concentración más alta de este respecto de la cual la Comisión del Codex Alimentarius ha determinado que es funcionalmente eficaz en un alimento, o categoría de alimentos, y ha acordado que es inocua. Por lo general, se expresa como mg de aditivo por kg de alimento. La dosis máxima de uso no suele corresponder a la dosis de uso óptima, recomendada o normal. De conformidad con las buenas prácticas de fabricación, la dosis de uso óptima, recomendada o normal, difiere



para cada aplicación de un aditivo y depende del efecto técnico previsto y del alimento específico en el cual se utilizaría dicho aditivo, teniendo en cuenta el tipo de materia prima, la elaboración de los alimentos y su almacenamiento, transporte y manipulación posteriores por los distribuidores, los vendedores al por menor y los consumidores.

### 3.5.1. Directrices para la formulación de niveles máximos de uso de aditivos alimentarios que no tienen IDA numérica

Cuando a un aditivo se le ha asignado una IDA “no especificada”, en principio su utilización podría estar permitida en todos los alimentos, sin otra limitación que su conformidad con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). No obstante, debe tenerse presente que una IDA no especificada no significa que se acepta una ingestión ilimitada. El término es empleado por el JECFA en los casos en que sobre la base de los datos disponibles (químicos, bioquímicos, toxicológicos, y otros) la ingestión diaria total de la sustancia derivada de su utilización en las dosis necesarias para lograr el efecto deseado, y de acuerdo con sus antecedentes aceptables en la alimentación, no represente, según el Comité, un peligro para la salud.

Por consiguiente, si una sustancia se emplea en cantidades mayores y/o en una serie más amplia de alimentos que la prevista originalmente por el JECFA podría ser necesario consultar al JECFA para asegurar que la evaluación sea aplicable a las nuevas formas de empleo. Por ejemplo, una sustancia puede haberse evaluado como humectante sin considerar su uso posterior como edulcorante a granel, lo cual podría implicar una ingestión mayor.

En algunos casos, el JECFA no ha podido asignar una IDA, pero considera, sin embargo, que un cierto uso específico de una sustancia es aceptable. En esos casos, el aditivo de que se trate deberá autorizarse solamente de conformidad con las condiciones especificadas. Si se indicase cualquier otro uso, el CCFA deberá pedir al JECFA que haga una nueva evaluación del aditivo de que se trate a la luz de la nueva información sobre los usos.

### 3.5.2. Directrices para la formulación de niveles máximos de uso de aditivos alimentarios que tienen un IDA numérica Ingesta

Si un aditivo se propone para su empleo tanto en alimentos sólidos como en bebidas, no puede usarse la IDA por entero para los alimentos sólidos y para las bebidas. Es necesario, por tanto, asignar una fracción de la IDA a cada una de las aplicaciones. Como

primer paso, puede ser conveniente suponer que la mitad de la IDA se asigne a cada alimento sólido y líquido. No obstante, en casos especiales quizá convendría emplear otras fracciones a condición de que la suma de las fracciones no sobrepase la IDA; si el aditivo se usa solamente en los alimentos sólidos, entonces  $FS = 1$  y  $FL = 0$ , y si el aditivo se usa sólo en las bebidas,  $FS = 0$  y  $FL = 1$ . Siendo  $FS$  la fracción que debe utilizarse en los alimentos sólidos y  $FL$  la fracción que ha de utilizarse en las bebidas (Codex Alimentarius, 1995).

Aditivos alimentarios que se emplean sólo en alimentos sólidos (FS):

- Dosis de uso menores de  $FS \times IDA \times 40$ : Si las dosis de uso propuestas son menores de  $FS \times IDA \times 40$ , las disposiciones relativas a estos aditivos alimentarios podrán ser adecuadas para todos los alimentos.
- Dosis de uso menores de  $FS \times IDA \times 80$ : Si las dosis de uso propuestas son menores de  $FS \times IDA \times 80$ , se consideran aceptables si el consumo diario de los alimentos que contienen el aditivo de que se trata no será habitualmente superior a la mitad de la ingestión total máxima de alimentos sólidos prevista (es decir, 12,5 g/kg pc/día).
- Dosis de uso menores de  $FS \times IDA \times 160$ : Si las dosis de uso propuestas son menores de  $FS \times IDA \times 160$ , se consideran aceptables si el consumo diario de los alimentos que contienen el aditivo de que se trata no será habitualmente superior a un cuarto de la ingestión total máxima de alimentos sólidos prevista (es decir, 6,25 g/kg pc/día).
- Dosis de uso menores de  $FS \times IDA \times 320$ : Si las dosis de uso propuestas son menores de  $FS \times IDA \times 320$  podrían aceptarse a condición de que el consumo diario de los alimentos que contienen el aditivo de que se trata no será habitualmente superior a un octavo de la ingestión total máxima de alimentos sólidos prevista (es decir, 3,13 g/kg pc/día).
- Dosis de uso mayores de  $FS \times IDA \times 320$ : Si las dosis propuestas son mayores de  $FS \times IDA \times 320$  deberían aceptarse solamente para productos en los que el cálculo de la ingestión potencial de todos los usos propuestos demuestre que es poco probable que se sobrepase la IDA, o si la estimación de la ingestión del aditivo basada en métodos más exactos de estimación de la ingestión demuestra que las dosis de utilización son aceptables (por ejemplo, encuestas sobre el consumo de alimentos).



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

- Dosis de uso menores de FL x IDA x 10: Si las dosis propuestas son menores de FL x IDA x 10, la utilización del aditivo podría aceptarse para todas las bebidas.
- Dosis de uso menores de FL x IDA x 20: Si las dosis de uso propuestas son menores de FL x IDA x 20 podrían aceptarse a condición de que el consumo diario de las bebidas que contienen el aditivo de que se trata no será habitualmente superior a la mitad de la ingestión total máxima prevista de la bebida (es decir, 50 ml/kg pc/día).
- Dosis de uso menores de FL x IDA x 40: Si las dosis de uso propuestas son menores de FL x IDA x 40 podrían aceptarse a condición de que el consumo diario de las bebidas que contienen el aditivo de que se trata no será habitualmente superior a un cuarto de la ingestión total máxima prevista de la bebida (es decir, 25 ml/kg pc/día).
- Dosis de uso menores de FL x IDA x 80: Si las dosis propuestas son menores de FL x IDA x 80 podrían aceptarse a condición de que el consumo diario de las bebidas que contienen el aditivo de que se trata no será habitualmente superior a un octavo de la ingestión total máxima prevista de la bebida (es decir, 12,5 ml/kg pc/día).
- Dosis de uso mayores de FL x IDA x 80: Las dosis mayores de FL x IDA x 80 deberían aceptarse, exclusivamente, para los productos en los que el cálculo de la ingestión potencial demuestre que es poco probable que se sobrepase la IDA (por ejemplo, bebidas alcohólicas fuertes).

### 3.6. Evaluación de la Exposición

La evaluación de la exposición combina los datos de ingesta y de concentración del aditivo alimentario en los alimentos, se debe tener en cuenta, también, el peso corporal promedio de la población. La evaluación de la exposición estimada se compara con la IDA para el aditivo alimentario como parte de la caracterización del riesgo. La ecuación general para la evaluación de la exposición a través de la dieta es la siguiente (Codex Alimentarius, 2014):

*Exposición Dietaria*

$$= \frac{\varepsilon(\text{concentración del aditivo en el alimento} \times \text{consumo del alimento})}{\text{Peso corporal (kg)}}$$

Existen diferentes métodos para estimar la ingesta a través de la dieta. Sin embargo, el método debe ser apropiado para el propósito, estar claramente establecido y ser reproducible. Se deben documentar el modelo usado, las fuentes de los datos usados, las asunciones, limitaciones e incertidumbres. Cuando sea posible y necesario se recomienda emplear datos nacionales o regionales.

### 3.6.1. Ingesta Diaria Máxima Teórica

La ingesta diaria máxima teórica (TMDI) se calcula mediante la multiplicación de la ingesta promedio per cápita de cada alimento por el nivel máximo de uso (LM), el nivel máximo de uso de un aditivo es la concentración más elevada del aditivo que se ha determinado que es funcionalmente efectiva en el alimento o en una categoría de alimentos, y que se considera segura por la comisión del Codex Alimentarius, se expresa, generalmente, en mg del aditivo / kg de alimento. Este LM puede ser establecido por la autoridad nacional regulatoria o puede estar contenido en la Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios (GSFA). Sin embargo, el uso de LM establecidos por GSFA va necesariamente a sobreestimar la exposición a un aditivo alimentario a partir de su uso en un alimento dado, debido a que estos LM son niveles aceptables que usualmente no corresponden con el nivel óptimo, recomendado o típico de uso. Bajo las buenas prácticas de manufactura (GMP), el nivel óptimo, recomendado o típico de uso, va a ser diferente para cada aplicación del aditivo y depende del efecto técnico deseado y del alimento específico en el que el aditivo sea usado, teniendo en cuenta el tipo de materia prima, el procesamiento, el almacenamiento, el transporte y la distribución (Codex Alimentarius, 1995).

La TMDI sólo aproxima la exposición al aditivo alimentario debido a que no considera el consumo del alimento por grupos poblacionales especiales, esta aproximación, según el Codex Alimentarius (2014), asume que:

- Todos los alimentos en los que el aditivo está permitido contienen el aditivo.
- El aditivo siempre se encuentra en el LM.
- Los alimentos en cuestión que contienen el aditivo son consumidos por las personas todos los días de su vida al nivel promedio per cápita.
- La cantidad de aditivo en el alimento no cambió como resultado del almacenamiento, cocción o procesamiento.
- Todos los alimentos que tienen permitido el aditivo son consumidos y no se descarta nada.



### 3.6.2. Ingesta Diaria Estimada

La ingesta diaria estimada (EDI) de un aditivo alimentario es la cantidad de aditivo ingerida por el consumidor promedio con base en: i) el uso real del aditivo por la industria y ii) si el aditivo es usado de acuerdo con las GMP, una aproximación lo más cercana posible a los niveles de uso reales.

El primer paso para realizar la evaluación de la exposición es identificar y recopilar todos los datos disponibles en el país que puedan proporcionar suficiente información:

- Concentración del aditivo en el alimento: El LM establecido por la autoridad nacional se puede usar en la evaluación de la exposición, en ausencia de una regulación nacional la evaluación puede ser llevada a cabo usando el LM de GSFA (estos niveles máximos de uso pueden sobreestimar la exposición). De los procesadores y fabricantes se puede obtener información sobre el nivel de uso exacto del aditivo en alimentos específicos en el mercado, también, se pueden usar datos analíticos disponibles sobre la concentración del aditivo en el alimento, esto último hace que los estimados de exposición sean más realistas y reflejen los niveles como son consumidos. Estos datos pueden ser obtenidos de los programas de monitoreo y vigilancia.
- Datos de consumo: El consumo de alimentos se puede estimar mediante encuestas individuales, en el hogar o se pueden utilizar estadísticas a nivel nacional, las dos últimas proveen estimados anuales del tipo y la cantidad de alimentos disponibles para el consumo humano en un país, y pueden ser empleadas para derivar estimados brutos del consumo promedio per cápita sin indicar la distribución del consumo en la población, estos datos, a nivel internacional, pueden ser obtenidos a través de FAOSTAT <http://faostat.fao.org/> o OECD.stat <http://stats.oecd.org/>. Existen dos aproximaciones generales para obtener información de los hábitos alimenticios: i) datos inferidos del movimiento y distribución de un alimento en una región o país y ii) datos provenientes de las personas que contienen las cantidades exactas de alimentos consumidos. Se recomienda realizar un análisis combinado de los dos tipos de información (Codex Alimentarius, 2014).

Cuando se examinan los datos de consumo existentes, se debe considerar la posible variación de los hábitos de consumo en los subgrupos de la población, las metodologías deben tener en cuenta los individuos que no hacen parte del

promedio. Algunos individuos de la población pueden mostrar hábitos de consumo que difieren, ampliamente, de la población general, en este caso, los datos basados en encuestas a individuos pueden ser útiles. Los grupos de la población que consumen cantidades mayores o productos específicos pueden ser tenidos en cuenta al considerarse los datos de los percentiles de consumo más altos (percentiles 90, 95 o 97.5).

- **Peso corporal:** Para los propósitos de una evaluación de la exposición, se emplea un peso corporal promedio de 60 kg para adultos y de 15 kg para niños, esto se asume para la mayoría de las poblaciones en el mundo. Sin embargo, para ciertas regiones el peso corporal promedio puede diferir, significativamente, de los 60 kg. Es importante que el peso corporal promedio utilizado sea representativo de los individuos del país o de la sub-población de interés (Codex Alimentarius, 2014).

### 3.7. Evaluación Simple de la Exposición a Aditivos Alimentarios

Los estimados de exposición pueden ser calculados secuencialmente, empezando con el más simple que es la TDMI y proceder con una EDI más refinada si es necesario. Se deben tener disponibles datos de los mayores consumidores y de alimentos específicos, para verificar que el consumo promedio de estos consumidores no será mayor que el consumo promedio de la población general. Un estimado basado en la TDMI puede dar una garantía adecuada de que el uso es seguro si el estimado de la exposición a través de la dieta es menor que la IDA. Sin embargo, si el estimado de exposición usando esta aproximación excede la IDA, será necesario un estimado más refinado. La TDMI se puede refinar tomando en cuenta el consumo de subgrupos de la población más apropiados (Codex Alimentarius, 2014).

Los siguientes criterios pueden ser empleados para priorizar los aditivos alimentarios para los que aplica una evaluación de la exposición. Se le puede dar una baja prioridad a los aditivos que ya tienen asignada una IDA o una IDA “no especificada” cuando los aditivos se usan en concordancia a las GMP.

De acuerdo con el JECFA una IDA “no especificada” es un término que se aplica al aditivo alimentario de muy baja toxicidad que, con base en los datos químicos, bioquímicos y toxicológicos disponibles y a la exposición total en la dieta de acuerdo con los niveles necesarios para alcanzar el efecto deseado, no representa un riesgo para la salud. Por esta razón, el establecimiento de una IDA expresada de forma numérica no es necesaria.



Un aditivo que cumple con estos criterios debe ser usado de acuerdo con las GMP, es decir, debe ser tecnológicamente eficiente y debe ser usado al nivel más bajo necesario para alcanzar el efecto, sin enmascarar una calidad inferior o adulteración y sin crear un desequilibrio nutricional (IPCS, 2009).

- Aditivos a los que se les haya asignado una IDA baja y que estén autorizados para ser usados a altas dosis en los alimentos.
- Aditivos autorizados en alimentos que se consumen en grandes cantidades, que son consumidos por una proporción significativa de la población o que sean consumidos por un subgrupo en riesgo potencial (por ejemplo, niños, pacientes diabéticos, gestantes y ancianos).
- Aditivos a los que se les haya asignado una IDA numérica cuando se usan de acuerdo con las GMP.

### 3.7.1. Método propuesto para la evaluación

Para hacer la evaluación de la TMDI, primero, se debe elaborar la lista de alimentos en los que el aditivo está permitido. Esta aproximación asume que el aditivo es usado en todos los alimentos en los que está regulado su uso. Seguidamente, se deben determinar los niveles de uso (Codex Alimentarius, 2014):

- LM de acuerdo con la regulación.
- Niveles reales de autorización de acuerdo con las GMP, estos niveles pueden ser obtenidos de la industria o de los análisis en los alimentos.
- Niveles de uso propuestos antes de que el aditivo haya sido autorizado para su uso (pre-regulación).

A continuación, se determina el consumo promedio del alimento en el que el aditivo está permitido (Codex Alimentarius, 2014):

- Se recolecta la información disponible relacionada con los hábitos de consumo en el país.
- Cuando la información disponible es escasa, como primer paso, se debe emplear un estimado per cápita o se puede utilizar cualquier otro método con base en la población nacional.
- Revisar que el consumo promedio de los grandes consumidores no sea mayor que el consumo promedio de la población. Estos datos de consumo deben ser

usados cuando sean mayores que los de la población general y por periodos de tiempo prolongados.

- Para obtener un mejor estimado del consumo de alimentos se pueden reemplazar los valores obtenidos de la población nacional por el consumo promedio de los mayores consumidores, teniendo en cuenta los límites fisiológicos de consumo de alimento con el objetivo de no incurrir en patrones de dieta insostenibles.

Si la TDMI < IDA, la exposición se considera menor que la IDA (no olvidar la sobreestimación de este tipo de aproximación). Si la TDMI > IDA, se debe realizar la evaluación de la EDI (Codex Alimentarius, 2014).

Para la evaluación de la Ingesta Diaria Estimada se debe revisar la lista de alimentos y considerar sólo los alimentos que en realidad contienen el aditivo, por ejemplo, si un aditivo se usa solamente en bebidas sin alcohol con sabor a fruta, se deben usar los datos de consumo de esta categoría específica en lugar de todas las bebidas sin alcohol.

Revisar los niveles reales de uso: revisar si el aditivo es usado a los niveles máximos de uso autorizados en todos los alimentos o sólo para algunas sub-categorías. Utilizar los niveles máximos de uso reales reportados por la industria y/o la concentración media determinada del análisis del alimento, según se considere apropiado.

Si la EDI < IDA, la ingesta real se considera menor que la IDA. Si la EDI > IDA, se recomienda revisar la necesidad y la posibilidad de llevar a cabo una evaluación de la exposición más refinada y cuando se considere apropiado discutir con la industria de alimentos la revisión del LM para el aditivo en los alimentos en los que es usado (Codex Alimentarius, 2014).



## 4. Acrónimos, Siglas y Abreviaturas

ARfD	Dosis de Referencia Aguda (por sus siglas en inglés)
BPA	Buenas prácticas Agrícolas
CAC	Comisión del Códex Alimentarius
CCCF	Comité del Códex de Contaminantes de los Alimentos (por sus siglas en inglés)
CXLs	Codex Maximum Residue Limits
EDI	Ingesta Diaria Estimada (por sus siglas en inglés)
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (por sus siglas en inglés)
EPA	Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
GEMS	Sistema Global de Monitoreo Ambiental
GMP	Buenas Prácticas de Manufactura (por sus siglas en inglés)
GPVD	Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios (por sus siglas en inglés)
GSFA	Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios (por sus siglas en inglés)
GVP	Buenas Prácticas Veterinarias (por sus siglas en inglés)
HR	Niveles más altos de residuos
IDA	Ingesta Diaria Admisible
IDT	Ingesta Diaria Tolerable
IESTI	Estimación de la ingesta internacional de corto plazo (por sus siglas en inglés)
JECFA	Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios
JMPR	Reunión Conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas
LMR	Límite Máximo de Residuo (por sus siglas en inglés)
LMRE	Límite Máximo del Codex para Residuos Extraños
LOQ	Límite de Cuantificación
LM	Nivel Máximo de Uso
MOE	Margen de Exposición

MRLVD	Límite máximo de residuo para medicamentos veterinarios (por sus siglas en inglés)
NEDI	Ingesta Diaria Estimada Nacional (por sus siglas en inglés)
NM	Nivel Máximo
NOAEL	Nivel sin Efecto Adverso Observable
OECD	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (por sus siglas en inglés)
PMTDI	Ingesta Diaria Tolerable Máxima Provisional (por sus siglas en inglés)
PTWI	Ingesta Semanal Tolerable Provisional (por sus siglas en inglés)
RAC	Producto agrícola crudo (por sus siglas en inglés)
RIVM	Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente de Holanda (por sus siglas en holandés)
STMR	Residuos medios en los ensayos supervisados
TMDI	Ingesta Diaria Máxima Teórica (por sus siglas en inglés)
WHO/OMS	World Health Organization / Organización Mundial de la Salud



## 5. Referencias

Codex Alimentarius. Límites máximos del Codex para residuos de plaguicidas. Roma, Italia: Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias; 1997. [Citado 2017/03/21]. Disponible en: [file:///C:/Users/msanchezt/Dropbox/Contrato%20437/Producto%207/Documentos%20LMR/1997\\_Codex%20Alimentarius\\_Limites%20maximos%20del%20codex%20para%20residuos%20de%20plaguicidas.html](file:///C:/Users/msanchezt/Dropbox/Contrato%20437/Producto%207/Documentos%20LMR/1997_Codex%20Alimentarius_Limites%20maximos%20del%20codex%20para%20residuos%20de%20plaguicidas.html)

Codex Alimentarius. Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas: Documento de debate sobre la posible revisión de las ecuaciones de la ingesta estimada internacional de corto plazo (IESTI). Roma, Italia: Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias; 2017. Reporte CX/PR 17/49/12.

Codex Alimentarius. Norma general del codex para los contaminantes y las toxinas presentes en los alimentos y piensos. CODEX STAN 193-1995. (Adoptada en 1995, revisión 2009, enmienda 2016). Disponible en: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCODEX%2B193-1995%252FCXS\\_193s.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCODEX%2B193-1995%252FCXS_193s.pdf)

Codex Alimentarius. Guidelines for the simple evaluation of dietary exposure to food additives. Codex Alimentarius Adoptado 1989. Revisado 2014. CAC/GL 3-1989 [Citado 10/06/2017] Disponible en: [http://www.fao.org/input/download/standards/6/cxg\\_003e.pdf](http://www.fao.org/input/download/standards/6/cxg_003e.pdf)

Codex Alimentarius. Norma general para los aditivos Alimentarius. Codex Alimentarius Adoptado 1995. Revisado 2017. CODEX STAN 192-1995 [Citado 10/06/2017] Disponible en: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/gsfa/es/>

Codex Alimentarius. Manual de procedimiento. Roma, Italia. Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias; 2016. [Citado 10/08/2017] Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-i5995e.pdf>

EFSA (European Food Safety Authority) y RIVM (Dutch National Institute for Public health and the Environment). EFSA Scientific Workshop, co-sponsored by FAO and WHO: Revisiting the International Estimate of Short-Term Intake (IESTI equations) used to estimate the acute exposure to pesticide residues via food. EFSA supporting publication. 2015: EN-907:81.

EFSA (European Food Safety Authority). Estimation of animal intakes and HR, STMR and MRL calculations for products of animal origin. Italia: European Food Safety Authority; 2015.

EFSA (European Food Safety Authority). Risk assessment of contaminants in food and feed. EFSA Journal. 2012; 10(10):s1004.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed. Roma, Italia: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2016. [Citado 2017/04/24].

FDA (Food and Drug Administration Office). Guidance for Industry and Other Stakeholders Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients: Redbook. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition. 2000.

ILSI (International Life Sciences Institute). The acceptable daily intake a tool for ensuring food safety. Brussels, Belgium: ILSI Europe; 2000. [Citado 2017/02/24]. Disponible en: <http://ilsa.org/publication/the-acceptable-daily-intake-a-tool-for-ensuring-food-safety/>

IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 240. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. Ottawa, Canada: World Health Organization; 2009. [Citado 2017/04/05].

JMPR (Reunión Conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas). Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Rome, Italy, 3–12 October 2006. Rome: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006. Report No.:187. [Citado 2017/04/17].

Struciński P, Góralczyk K, Czaja K, Hernik A, Korcz W, Ludwicki JK. Dietary risk assessment for pesticide residues in food of plant origin during the plant protection product's registration process. Rocz Panstw Zakl Hig. 2006; 57(4):303-15.

WHO (World Health Organization). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Stuttgart Germany: World Health Organization; 2009. [Citado 2017/21/03]. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/chemical-food/en/>

WHO (World Health Organization). Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised). Switzerland: World Health Organization (WHO); 1997.

WHO (World Health Organization). International estimated short-term intake (IESTI). WHO, 2013.



INSTITUTO  
NACIONAL DE  
SALUD

[www.ins.gov.co](http://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