

DIRECTRICES PARA LAS OPCIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS A LA LUZ DE DIFERENTES RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS

Índice

- I. Información general
- II. Debate y conclusiones
- III. Introducción
- IV. Instrumentos y resultados de evaluación de riesgos
- V. Interpretación de los resultados de la evaluación de riesgos
- VI. Opciones de gestión de riesgos
- VII. Otras medidas que podrían adoptar las autoridades nacionales
- VIII. Consideraciones sobre la comunicación de riesgos
- IX. Referencias del documento de debate
- X. Otras referencias útiles

I. Información general

1. En su 4ª reunión, el Comité del Codex sobre Contaminantes de los Alimentos (CCCF) acordó establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos para elaborar directrices sobre las opciones en materia de gestión de riesgos que se contemplarían con relación a los resultados de los métodos de evaluación de riesgos utilizados por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (ALINORM 10/33/41, párrafo 111). El documento de trabajo resultante se debatió en la 5ª reunión del CCCF.
2. Debido al apoyo general para proseguir los trabajos, el Comité decidió volver a formar el grupo de trabajo por medios electrónicos, bajo la dirección de los Estados Unidos de América, copresidido por los Países Bajos, que trabajaría sólo en inglés y estaría abierto a todos los miembros y observadores del Codex, con el siguiente mandato:
 - preparar un documento para examinarlo en la próxima reunión, sobre las opciones de gestión de riesgos, además de los niveles máximos (NM) y códigos de prácticas a la luz de los diferentes resultados de evaluación de riesgos, que se centraría sobre:
 - una descripción de diferentes resultados de evaluación de riesgos en un lenguaje comprensible para los encargados de la gestión de riesgos y la incertidumbre relativa, y
 - las consecuencias de los diferentes resultados de evaluación de riesgos y una descripción de las posibles opciones de gestión de riesgos.
3. Se estableció un grupo de trabajo por medios electrónicos, cuyos miembros figuran en el Apéndice. Numerosos miembros del grupo de trabajo proporcionaron observaciones sobre los proyectos en los que se estaba trabajando, que se incorporaron en el presente documento para presentarlos en la 6ª reunión del CCCF.

II. Debate y conclusiones

4. Tradicionalmente, en el ámbito de los alimentos la evaluación de riesgos se basa en valores de referencia deterministas, es decir, el uso de dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) o dosis sin efecto observado (NOEL) y el nivel medio o alto de exposición. Los métodos para evaluar las respuestas a las dosis en los estudios de toxicidad han trascendido la mera determinación de una NOAEL. Además, hasta donde lo permitan los datos disponibles, se pueden utilizar métodos probabilísticos y de distribución para caracterizar los riesgos y la exposición. Estos enfoques permiten describir mejor la variabilidad en la población y la incertidumbre en las estimaciones de los riesgos. También se utilizan y documentan otros resultados de la evaluación de riesgos, como el margen de exposición (MOE), que da una indicación relativa del nivel de preocupación por la salud sin llegar a la cuantificación del riesgo. Esta ampliación de los instrumentos de evaluación de riesgos y la información que proporcionan pueden requerir una atención adicional de los encargados de la gestión de riesgos al evaluar las opciones de gestión de riesgos.

5. Además, en muchos casos la información sobre la exposición ha mejorado mucho, en beneficio de la evaluación de riesgos de sustancias químicas presentes en los alimentos. Esto a su vez permite examinar diversas hipótesis de exposición (por ejemplo, para las diferentes poblaciones susceptibles) y hacer estimaciones mejores y más precisas de los riesgos en estas poblaciones. Esta información más detallada requiere de las autoridades de gestión de riesgos un examen más profundo, así como analizar a cuál fracción de la población afectarían diferentes medidas (aunque no se discuten en este documento de debate).
6. El propósito de este documento es debatir las opciones sobre cómo considerar los diferentes resultados de evaluación de riesgos al elegir opciones de gestión de riesgos. El CCCF indagó la posibilidad de vincular opciones específicas de gestión de riesgos con resultados específicos de evaluación de riesgos. Sin embargo, en el ámbito de los contaminantes, no parece factible establecer una asociación así de uno a uno ya que varían mucho el origen y las características de estos compuestos y, por lo tanto, los resultados de la evaluación de riesgos. Además, se reconoció durante la plenaria de la 5ª reunión del CCCF que no hay una diferencia fundamental entre las opciones disponibles de gestión de riesgos respecto a los diversos resultados de la evaluación de riesgos. Por lo tanto, se decidió incluir en este documento un amplio debate sobre los factores del resultado de una evaluación de riesgos que podrían tomarse en cuenta para elegir una opción pertinente de gestión de riesgos.

Con este fin, la esencia del documento se distribuye en tres secciones:

- i. Resultados de la evaluación de riesgos (debate sobre los principios y las técnicas utilizadas)
 - ii. Interpretación de los resultados de la evaluación de riesgos (debate sobre los factores a considerar y las opciones para hacerlo)
 - iii. Opciones de gestión de riesgos (debate sobre las diferentes opciones y su posible uso)
7. Este documento tiene como objetivo la comunicación de riesgos y tiene como objetivo ofrecer un panorama general. No tiene el fin de preparar ni modificar normas.

III. Introducción

8. Este documento de debate profundiza la orientación proporcionada al CCCF en los "Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius" del *Manual de procedimiento* de la Comisión del Codex Alimentarius (Codex). El Codex adopta el análisis de riesgos para la elaboración de métodos para la gestión de los peligros de origen alimentario para la salud pública. El análisis de riesgos se compone de tres componentes interactivos:
 - La evaluación de riesgos: consta de cuatro componentes, la identificación del peligro, la caracterización del peligro (y el análisis de la respuesta a la dosis), la evaluación de la exposición y la caracterización del riesgo. Si bien se consideran componentes separados, en realidad, estos componentes de la evaluación de riesgos no se llevan a cabo en una serie de cuatro pasos sucesivos (es decir, uno de los componentes después del otro), sino que generalmente se realizan de forma interactiva e iterativa.
 - La gestión de riesgos: es el proceso, distinto de la evaluación de riesgos, de ponderar opciones normativas, en consulta con todas las partes interesadas, teniendo en cuenta la evaluación de riesgos y otros factores pertinentes a la protección de la salud de los consumidores y la promoción de prácticas leales en el comercio y, de ser necesario, seleccionar opciones apropiadas de prevención y control. Los componentes habituales de la gestión de riesgos (sobre la base de los resultados de la evaluación de riesgos), las decisiones de ejecución y gestión, así como la supervisión y el examen de las intervenciones consiguientes para ver si las opciones de gestión de riesgos aplicadas están funcionando en protección de la salud pública.
 - La comunicación de los riesgos: es el intercambio interactivo de información y opiniones durante todo el proceso de análisis de riesgos, sobre los riesgos y cuestiones relacionadas. Incluye a todos los participantes en el proceso de análisis de riesgos.
9. Aunque es conveniente distinguir con claridad entre las actividades funcionales y las funciones de la evaluación de riesgos y la gestión de riesgos, con el fin de garantizar la independencia científica así como la transparencia, se reconoce que los responsables de la gestión de riesgos deberían comunicarse e interactuar con los responsables de la evaluación de riesgos durante todo el proceso, en particular durante la formulación del problema y en las fases de planificación y definición del ámbito de acción al inicio del proceso de análisis de riesgos. Esto contribuirá a enfocar y dirigir la evaluación del riesgo hacia las cuestiones y preguntas de gestión apropiadas. Por lo tanto, la relación entre evaluación de riesgos y la gestión de riesgos es un proceso interactivo, a menudo iterativo y complementario.

10. Si bien la comunicación de riesgos abarca la comunicación entre todas las partes interesadas durante la totalidad del proceso de análisis de riesgos, hay un intercambio decisivo entre los responsables de la evaluación de riesgos y los responsables de la gestión de riesgos al final de la evaluación del riesgo, cuando se comunican los resultados a los encargados de la gestión de riesgos. Estos resultados ayudarán a los responsables de la gestión de riesgos a determinar qué decisiones en materia de inocuidad de los alimentos pueden ser necesarias o no serlo.
11. Tal como se especifica en el *Manual de procedimiento* del Codex (Sección IV: Análisis de riesgos, secciones 2, 3, CCFA/CCCF y 4, JECFA), hay una interrelación entre el CCCF y el JECFA que requiere una comunicación comprensible y transparente. El JECFA se encarga principalmente de proporcionar al CCCF evaluaciones de riesgos de base científica, que constan de los cuatro componentes antes mencionados. Esto sirve de base para los debates del CCCF sobre inocuidad de los alimentos y para hacer recomendaciones sobre las opciones de gestión de riesgos, como los niveles máximos (NM) en los alimentos.
12. Para proseguir el debate y tener más información sobre el proceso y marco del análisis de riesgos y sobre sus componentes, consúltese el *Manual de procedimiento* del Codex, el Documento 240 *Environmental Health Criteria: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food* (EHC 240 (FAO/WHO, 2009)), y el Estudio FAO Alimentación y Nutrición 87, *Análisis de riesgos relativos a la inocuidad de los alimentos. Guía para las autoridades nacionales de inocuidad de los alimentos* (FAO/OMS, 2006), entre muchas otras referencias posibles.
13. Las definiciones de los términos pertinentes a este trabajo (es decir, el glosario), descripciones detalladas y la consideración de las técnicas de evaluación de riesgos utilizadas en este documento de debate se puede encontrar en:

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). 2009. *Environmental Health Criteria 240: "Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food"*.

En: <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>

IV. Resultados de la evaluación de riesgos

14. La evaluación de riesgos es un procedimiento destinado a calcular o estimar el riesgo para un organismo, sistema o grupo de la población determinado, así como especificar las incertidumbres concomitantes, tras la exposición a un agente en particular, teniendo en cuenta las características propias del agente que sea el motivo de preocupación, así como las características del sistema de destino específico (IPCS Risk Assessment Terminology; WHO, 2004). La evaluación de riesgos puede ofrecer diversos resultados, que van desde una estimación cuantitativa del riesgo en los niveles de exposición especificados, utilizando un valor de referencia basado en la salud (HBGV) o un margen de exposición (MOE), hasta una descripción cualitativa de los posibles riesgos o la priorización de los riesgos.
15. También se pueden utilizar métodos probabilísticos para describir la gama de respuestas y la exposición cuando están disponibles los datos apropiados. Dado que la elaboración de modelos con probabilidades y distribuciones requiere de un esfuerzo más intenso y más recursos, conviene decidir si vale la pena elaborar este tipo de modelos mejor que utilizar los enfoques deterministas. Es decir ¿una mayor transparencia de la incertidumbre y la variabilidad presente en estos modelos representa una diferencia significativa para la inocuidad en la salud pública respecto a los enfoques deterministas? Para el análisis de la exposición, cada vez se utilizan más los métodos probabilísticos ya que ayudan a caracterizar mejor la variabilidad y diversidad de las posibles exposiciones. Para la caracterización del peligro, el JECFA en la actualidad utiliza más ampliamente la elaboración de modelos de respuesta a la dosis que se describen a continuación.
16. El método del umbral de preocupación toxicológica (TTC) es un instrumento de análisis creado para evaluar sustancias de toxicidad desconocida presentes en dosis bajas en la alimentación. La aplicación del TTC exige conocimiento de la estructura química y una información adecuada para hacer una estimación prudente de la exposición humana. Esta información se compara con sustancias químicas estructuralmente relacionadas de toxicidad conocida. En este sentido, el enfoque del TTC se puede utilizar en la evaluación cualitativa de riesgos y para establecer prioridades, a fin de facilitar una utilización eficiente de los recursos disponibles.

Punto de partida (POD)

17. El POD sirve de base para caracterizar el peligro, es decir, para obtener los HBGV o el MOE. El POD, o punto de referencia, es la dosis adecuada (es decir, de efecto bajo o sin efecto), asociada al punto final crítico y al estudio decisivo (es decir, sobre la base de las especies más sensibles; el punto final más sensible pertinente para los humanos). El POD puede basarse en la NOAEL (dosis sin efecto adverso observado) o la LOAEL (dosis mínima con efecto nocivo observado). Sin embargo, cuando lo permiten los datos se puede utilizar en el POD una dosis de referencia (BMD) o el límite de confianza más bajo en la dosis de referencia (BMDL) que se obtienen de modelos de la respuesta a la dosis (EHC 240).
18. La NOAEL es la dosis experimental más elevada cuya respuesta no representa una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la respuesta en el grupo de control. Si no se puede determinar una NOAEL más pertinente en el estudio, se puede seleccionar la LOAEL como POD.
19. El método de la BMD supone ajustar a los datos una serie de modelos de respuesta a la dosis, y la BMD se calcula para cada modelo como la dosis correspondiente a un cambio determinado en el efecto sobre el fondo (es decir, la respuesta de referencia, BMR, que podría ser un efecto del 5% o 10%, por ejemplo). Se calcula el límite más bajo de confianza del 95% en la BMD, es decir, el BMDL, para dar cuenta de la incertidumbre en los datos (por ejemplo, un BMDL10 sería el límite más bajo de confianza en el BMR en el nivel de efecto del 10%). En los modelos que presentan un ajuste aceptable a los datos, se calculan los BMDL y se expresa el rango del BMDL. En la evaluación del riesgo, el extremo inferior del rango de los BMDL se utiliza como POD como enfoque conservador y, por lo tanto, de mayor protección para la salud. El JECFA utiliza este enfoque, pero hay otros, por ejemplo, hacer promedios de modelos, que es otra opción. Además, en algunos casos se puede considerar un enfoque más o menos prudente (por ejemplo, un nivel menor o mayor de efecto para la BMR) si se seleccionan modelos estadística o biológicamente apropiados, o conjuntos de datos más fiables para elaborar los modelos.
20. El método de la BMD presenta una serie de ventajas respecto al uso de una NOAEL o LOAEL para obtener un POD. Mientras que la NOAEL o LOAEL son dosis discretas utilizadas en uno o varios estudios, el método de la BMD consiste en hacer el modelo de la curva de respuesta a la dosis en el rango de todos los datos observables pertinentes, y luego usar ese modelo para calcular la dosis que corresponde a un determinado nivel de respuesta. El método de la BMD, por lo tanto, utiliza todos los datos de respuesta a la dosis del análisis estadístico, lo que también permite cuantificar la incertidumbre de los datos. Una mayor incertidumbre en los datos, debido, por ejemplo, a un tamaño pequeño de los grupos o a grandes variaciones dentro de un grupo, se traduciría en un POD más bajo (EHC 240).

Factores de incertidumbre y de inocuidad

21. Los factores de incertidumbre y de inocuidad se utilizan para hacer frente a la incertidumbre y la variabilidad en torno a los datos utilizados para estimar el riesgo. Los factores de incertidumbre y de inocuidad suelen ser factores compuestos entre los que se divide el POD seleccionado para obtener un HBGV. En la aplicación de factores de incertidumbre o de inocuidad siempre es decisiva la transparencia en la descripción y en la explicación para elegir todos los factores que se apliquen.
22. Se utiliza un factor de incertidumbre o de inocuidad por defecto de 10 o 100 según se utilicen estudios con seres humanos o con animales para obtener el POD. Si se utiliza un estudio con humanos entonces por lo general se aplica un factor de 10 para dar cuenta de la variabilidad en las respuestas entre los seres humanos promedio y aquellos que son muy sensibles. Si se utiliza un estudio con animales, entonces se aplica un factor adicional multiplicado por 10 para tener en cuenta las diferencias entre las respuestas promedio en los animales de experimentación utilizados en el estudio, identificados para obtener el POD y aquellas en humanos promedio. Se pueden utilizar factores adicionales de incertidumbre o de inocuidad "caso por caso", principalmente para dar cuenta de las deficiencias de la base de datos, para extrapolar de la exposición subcrónica a la crónica, o para extrapolar de un LOAEL a un NOAEL.
23. En algunos casos se puede utilizar un factor de ajuste específico a sustancias químicas (CSAF) (EHC 240). Los CSAF permiten incorporar en la evaluación de riesgos datos específicos sobre las diferencias entre especies o la variabilidad humana, ya sea en toxicocinética o toxicodinámica para reemplazar una parte del factor de incertidumbre por defecto antes descrito (IPCS, 2005).

Valores de referencia basados en la salud (HBGV)

24. Los HBGV son la expresión cuantitativa de la exposición oral (ya sea aguda o crónica) en la forma de una dosis que se espera que sea sin riesgo apreciable para la salud. Se establecen para los compuestos que producen efectos nocivos a través de un mecanismo que demuestra una relación no lineal entre dosis y respuesta, es decir, un nivel de exposición observado, donde no se puede discernir un efecto negativo sobre el fondo. Los HBGV se obtienen dividiendo el POD por factores de incertidumbre que producen una ingesta diaria o semanal tolerable o aceptable. Expresados en función del peso corporal en kg, se aplican a toda la población, pero se obtienen para proteger también a la parte más sensible de la población.
25. Puede ser útil establecer más de un valor de referencia para algunos contaminantes (por ejemplo, para la exposición aguda y para la crónica). En algunas ocasiones se determina un HBGV provisional (por ejemplo, una ingesta semanal tolerable provisional o la ISTP). La ingesta tolerable por lo general se considera "provisional" en vista de la escasez frecuente de datos sobre las consecuencias de la exposición humana a dosis bajas.

Margen de exposición (MOE)

25. El MOE es la relación entre un POD y una exposición humana estimada. Para las sustancias genotóxicas y carcinógenas, la idea tradicional es que existe una relación lineal de respuesta a la dosis hasta una dosis cero, y que puede haber algún grado de riesgo en cualquier nivel de exposición. Por lo tanto, el JECFA no establece HBGV para las sustancias que se sabe que son genotóxicas. En estos casos, se obtiene el MOE. Sin embargo, el enfoque del MOE también se puede utilizar para sustancias con una relación no lineal de la respuesta a la dosis, en particular para cuando no baste la base de datos para establecer un valor de referencia basado en la salud.
26. Este enfoque ayuda a informar a los responsables de la gestión de riesgos sobre la proximidad de las estimaciones de la exposición humana a aquellas que producen un efecto mensurable en animales de laboratorio o en seres humanos. Además, se pueden comparar los MOE de diferentes sustancias obtenidos con la misma metodología a fin de ayudar a los responsables de la gestión de riesgos a establecer prioridades en las intervenciones de gestión de riesgos respecto a diversas sustancias químicas.

Estimaciones cuantitativas del riesgo

27. Si hay suficientes datos disponibles, el JECFA también puede realizar una evaluación de riesgos totalmente cuantitativa, que describa el riesgo cuantitativo estimado en determinados niveles de exposición. Esto se ha hecho para contaminantes como las aflatoxinas, el cadmio y el plomo, para los que se estimó el riesgo (es decir, el número de casos estimados por año) por dosis ingerida en diferentes poblaciones con riesgo. Los resultados cuantitativos de evaluación de riesgos permiten elaborar otros análisis posteriores, p. ej. evaluaciones de efectos en la salud y análisis de la relación costo-beneficio. Sin embargo, se requiere una cantidad considerable de datos para hacer evaluaciones cuantitativas detalladas de los riesgos, que a menudo no están disponibles.

V. Interpretación de los resultados de la evaluación de riesgos

La incertidumbre y la variabilidad

28. La incertidumbre en la evaluación de los riesgos se debe a la falta de conocimientos y aumenta cuando los datos son de poca calidad o insuficientes. No es lo mismo que la variabilidad. La variabilidad se refiere a la heterogeneidad real o diversidad. Por ejemplo, un evaluador de riesgos puede estar muy seguro de que distintas personas beben cantidades diferentes de agua, pero puede no tener certidumbre de la variabilidad en la ingestión de agua dentro de la población. La incertidumbre a menudo se puede reducir mediante la recopilación de más y mejores datos, mientras que la variabilidad es una propiedad inherente de la población evaluada. La variabilidad se puede caracterizar mejor con más datos, pero no puede reducirse ni eliminarse. En la caracterización de riesgos es importante distinguir entre variabilidad e incertidumbre.
29. Las predicciones de riesgos estimadas a partir de un modelo determinista dado son sólo estimaciones puntuales y, en mayor o menor medida, inciertas. Esta incertidumbre tiene por lo menos tres orígenes:
 - el error de muestreo debido a inferencias sobre una población más grande de un solo experimento;
 - la realidad de que las estimaciones de respuestas a dosis a menudo difieren entre distintos experimentos por su formulación o protocolo, o por circunstancias no controladas, y
 - el hecho de que el "verdadero" modelo no se conoce, lo que se traduce en una incertidumbre adicional al hacer interpolaciones entre las dosis, pero más aún a la hora de extrapolar fuera del rango de dosis que contiene las observaciones.

Todas estas incertidumbres se pueden representar en una evaluación de respuestas a dosis mediante el uso de distribuciones de probabilidades o árboles de probabilidades. Esta técnica consiste en utilizar varios supuestos alternativos y plausibles acerca de qué conjuntos de datos o modelos se van a utilizar para producir una estimación, que se traduce en una amplia gama de estimaciones plausibles.

30. Para caracterizar los riesgos es importante esforzarse por distinguir claramente entre variabilidad e incertidumbre y sus repercusiones en los resultados de la evaluación de riesgos. Un análisis de sensibilidad puede dar una idea del efecto cuantitativo de la incertidumbre o la variabilidad en las estimaciones de riesgos. Este análisis ayuda a determinar cómo los cambios en diversos insumos (datos o supuestos) repercuten en los resultados de una evaluación de riesgos.
31. Además de la evaluación de los peligros, también pueden llegar incertidumbres a la evaluación del riesgo desde la estimación de la exposición, que utiliza datos sobre la concentración de las sustancias químicas y el consumo de alimentos. Las incertidumbres sobre la concentración de las sustancias químicas dentro de la estimación de la exposición se relacionan, entre otras cosas, con la fuente de los datos (los límites legales, la información de la etiqueta o los datos de laboratorio), los alimentos analizados (materias primas o alimentos listos para el consumo), los protocolos de muestreo (si la muestra es representativa de la población de la muestra), el número de muestras analizadas, y el método analítico utilizado (sensibilidad, precisión y exactitud). La incertidumbre en los datos de consumo de alimentos se relaciona con el tipo de datos (p. ej., las dietas del SIMUVIMA Alimentos o datos individuales), el número de personas encuestadas, la antigüedad de los datos (ya que los hábitos alimentarios pueden variar con el tiempo), y si puede la población encuestada extrapolarse al resto de la población.

HBGV

32. Los HBGV [valores de referencia basados en la salud] como la IDA [ingesta diaria admisible], la IDT [ingesta diaria tolerable] y la DdR [dosis de referencia] son valores deterministas que suponen una delimitación entre lo que se supone que es una dosis "inocua" de exposición (es decir, las exposiciones inferiores a los HBGV) frente a una dosis "no inocua" (es decir, exposiciones por encima de los HBGV). Sin embargo, hay que tener en cuenta que debido a la incertidumbre y la variabilidad, estas aparentes "líneas divisorias" en realidad no son tan precisas (es decir, no es tan nítida la frontera entre lo que es inocuo y lo que no lo es), como parecen. Es más, estos son los niveles de las exposiciones crónicas, de toda una vida, y con frecuencia se basan en hipótesis conservadoras. Por lo tanto, la superación de la dosis a corto plazo puede no tener consecuencias para la salud. Sin embargo, esto se tiene que determinar caso por caso, ya que depende de las características del compuesto.

Margen de exposición

33. No hay una pauta general para interpretar el MOE. La aceptabilidad de los MOE depende de la magnitud del problema y es, en definitiva, una decisión de gestión del riesgo. Para ayudar a esa decisión, la evaluación del riesgo deberá proporcionar información de la índole, magnitud y posibles consecuencias de las incertidumbres y la variabilidad inherentes, tanto en los datos toxicológicos como en los de exposición. A continuación se exponen algunos puntos sobre la aceptabilidad de un MOE que se pueden contemplar.
 - Cuando se hacen comparaciones entre la extrapolación de una dosis baja lineal, utilizadas por algunas autoridades de evaluación de riesgos para carcinógenos genotóxicos a fin de estimar el MOE, el riesgo de uno en un millón de riesgos de cáncer de la extrapolación lineal de un BMDL10 es equivalente a dividir el BMDL por 100 000 (véase el informe de la 64ª reunión del JECFA (WHO, 2006)). Esto podría considerarse un valor superior para el que los valores del MOE más altos se considerarían de bajo riesgo para los contaminantes sin datos para establecer un modo de acción. Cuando hay datos suficientes para determinar un modo de acción genotóxico, un MOE de 10 000 se puede considerar de poca preocupación para la salud, y podría considerarse de prioridad baja para las medidas de gestión de riesgos si se basa en un BMDL10 de un estudio con animales (WHO, 2006). Si el BMDL se basa en un estudio fiable con seres humanos, el MOE apropiado deberá considerarse caso por caso.
 - Para los compuestos con otros puntos finales, sobre todo los no genotóxicos, la consideración de si el MOE identificado es motivo de preocupación para la salud humana podría seguir un proceso similar a la selección de factores de incertidumbre apropiados para establecer un valor de referencia (por ejemplo, el factor de 10 para las diferencias entre especies, 10 para la variabilidad humana y otros factores adicionales para lagunas importantes en la base de datos). Por lo tanto, un MOE de 100 podría considerarse como un valor más bajo para algunos contaminantes no genotóxicos. En caso de incertidumbre mayor o menor, podría recomendarse un valor mayor o menor de referencia para el MOE.

- Las decisiones sobre la aceptabilidad de un MOE se toman individualmente en función del nivel de protección de la salud pública necesario o conveniente y del alcance e índole de la población expuesta. Una vez más, cuando la incertidumbre y la variabilidad se describan con claridad y transparencia, esto ayudará a decidir cuál es un MOE aceptable para ese contaminante. Algunas consideraciones pueden ayudar al responsable de la gestión de riesgos en relación con un nivel adecuado de MOE:
 - *El POD de estudios con animales o con humanos.* Un MOE menor puede ser aceptable cuando el MOE procede de un estudio con seres humanos, de acuerdo con la calidad del estudio.
 - *El número de supuestos y la magnitud de la incertidumbre.* Una mayor incertidumbre en los datos y, en consecuencia, la necesidad de utilizar un mayor número de supuestos en la evaluación del riesgo, indican la necesidad de un MOE más grande y aceptable.
 - *El número de respuestas (efectos nocivos).* Un MOE menor puede ser apropiado cuando un compuesto ocasiona un único tipo de respuesta. Si el compuesto ocasiona varios tipos diferentes de efectos adversos, puede ser aconsejable un MOE más grande.
 - *La índole de la respuesta.* La gravedad de los efectos (p. ej., cambio del peso no específico frente a un tumor), si la respuesta es un efecto precursor en el modo de acción o un efecto apical franco, y la pendiente de la curva de respuesta a la dosis (p. ej., aumento pronunciado contra poco aumento; por encima de qué intervalo de dosis se eleva) ayuda a encontrar un MOE aceptable.
 - *La persistencia del compuesto.* La información sobre la persistencia del contaminante en el cuerpo indicaría un MOE más grande para los compuestos que persisten por más tiempo en el cuerpo.
 - *El tamaño de la población afectada.* Si un gran número de personas están expuestas en vez de un número muy pequeño, puede ser necesario un MOE más grande para el primer caso a fin de tener en cuenta una mayor variabilidad del nivel de exposición.
 - *Las poblaciones y las etapas de la vida más vulnerables.* El responsable de la gestión de riesgos puede decidir que es necesario tener cuenta a grupos de la población más vulnerables (p. ej., niños en situación de riesgo) y puede ser conveniente usar un MOE más grande para tener en cuenta sus sensibilidades.

VI. Opciones de gestión de riesgos

Consideraciones generales

34. El CCCF tiene una serie de opciones de gestión de riesgos que puede recomendar, que podrían alcanzar un nivel conveniente de protección de la salud pública. Hay opciones de gestión de riesgos que las autoridades nacionales pueden adoptar directamente del CCCF y aplicar, como adoptar en una norma nacional niveles máximos para contaminantes en determinados alimentos. Las autoridades nacionales pueden utilizar la orientación del CCCF para publicar directrices para la industria, por ejemplo para orientar sobre las buenas prácticas de fabricación (BPF) durante la elaboración, a fin de reducir la contaminación al mínimo.
35. En algunos casos, una sola opción puede tener el potencial para asumir la gestión acertada de los riesgos asociados a contaminantes de determinados alimentos en particular. En la mayoría de los casos, puede ser necesario combinar varias opciones. Por ejemplo, la elaboración y aplicación de NM por las autoridades nacionales puede fomentar la aplicación de buenas prácticas en el comercio de alimentos. Además, donde la evaluación del riesgo indica un alto nivel de incertidumbre las autoridades nacionales necesitan considerar si se requiere una ejecución gradual, como introducir directrices para reducir la exposición mientras se sigue trabajando para perfeccionar las estimaciones.
36. La elección de una opción de gestión de riesgos dependerá de una serie de factores, inclusive la gravedad del riesgo para la salud, la probabilidad de que se produzca, el número de personas potencialmente afectadas, el nivel de protección requerido o deseado, y la eficacia prevista de la opción propuesta de gestión riesgos para reducir el riesgo para la salud.

37. Una variedad de participantes aplican las opciones de gestión de riesgos, como el gobierno, la industria alimentaria y los consumidores, cada uno de ellos con diferentes responsabilidades en función de la opción de gestión de riesgos que se utilice. El Codex Alimentarius ayuda a las autoridades nacionales con la elaboración de normas alimentarias, directrices y textos afines. Si bien las opciones de gestión de riesgos recomendadas por el CCCF se pueden relacionar directamente con las medidas que las autoridades nacionales pueden adoptar o adaptar y poner en práctica, no siempre hay una correspondencia uno a uno entre una opción de gestión de riesgos en particular y una acción consiguiente del organismo de ejecución (ya sea una autoridad nacional, la industria, o los consumidores). En la siguiente sección se hace una distinción entre las actividades correspondientes al CCCF y aquellas para las autoridades nacionales.

CCCF

Nivel máximo (NM)

38. El NM del Codex para un contaminante presente en un alimento o pienso es la concentración máxima que se permita de ese contaminante recomendada por el Codex en ese producto. El *Manual de procedimiento* del Codex establece que el CCCF ratificará niveles máximos sólo para aquellos contaminantes para los cuales:
- el JECFA, o reuniones especiales de expertos FAO/OMS, hayan concluido una evaluación de la inocuidad o hayan realizado una evaluación cuantitativa del riesgo, y
 - la concentración del contaminante presente en los alimentos se pueda determinar a través de planes de muestreo y métodos de análisis apropiados. Se puede contemplar establecer un NM de un contaminante cuando el riesgo es alto y cuando se presenta en alimentos que hacen una contribución significativa al total de la exposición.
39. En el Preámbulo de la *Norma General del Codex para los Contaminantes y las Toxinas presentes en los Alimentos y Piensos* (NGCTA, Codex STAN 193-1995) figuran los principios para el establecimiento de niveles máximos en los alimentos y los piensos para el CCCF. Éste por lo general hace referencia a la dosis del HBGV o del MOE recomendada por el JECFA al examinar algún NM.
40. Aunque los NM se establecen principalmente para los productos básicos, puede ser conveniente establecer un NM para alimentos elaborados cuando se considera que el valor de un NM para el producto básico no es eficaz o la contaminación se produce a consecuencia de la elaboración (por ejemplo, los cloropropanoles) o bien cuando una elaboración adecuada puede traducirse en la eliminación de la toxina. En los casos en que la fuente de la contaminación es esporádica, por ejemplo, las biotoxinas en los moluscos bivalvos, establecer un NM puede servir como control efectivo contra los brotes ocasionales de intoxicación si se lleva a cabo un seguimiento con regularidad.
41. En el caso de los contaminantes que producen un efecto tóxico crónico y presentan una distribución lognormal de exposición en la población, establecer un NM para la presencia de esa sustancia química en el alimento en el que se produce muchas veces repercute poco en el medio de exposición de la población. Si se desea reducir la exposición, habría que retirar del mercado una parte significativa del alimento a fin de cambiar el valor medio. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que establecer un NM bien elegido puede ejercer presión sobre las medidas preventivas que toman los operadores de las empresas alimentarias, y que estas medidas pueden dar lugar a un desplazamiento de la curva de distribución en su conjunto, en función de las posibilidades de prevención. En los casos en que la exposición de todos los consumidores a una sustancia química sea muy inferior al HBGV, es poco probable que el establecimiento de un NM en el alimento tenga algún impacto en materia de salud pública. Sin embargo, si la exposición es baja debido a la existencia y aplicación de un NM y de prácticas preventivas eficaces por parte de los operadores de las empresas alimentarias, no se puede concluir que el NM no tenga efecto alguno en la salud pública.
42. Con el fin de evaluar su posible eficacia, se pueden examinar diferentes NM hipotéticos para un determinado contaminante en sus situaciones de exposición y ayudar a proporcionar información sobre opciones de gestión de riesgos y el NM final establecido (por ejemplo, las aflatoxinas en las nueces de árbol).
43. Puede haber casos en que el JECFA llegue a la conclusión de que un contaminante puede producir efectos nocivos en una situación de exposición determinada, pero debido a la naturaleza de la relación de respuesta a la dosis, no se puede establecer un HBGV (por ejemplo, para el plomo). En estos casos, el JECFA puede proporcionar una descripción cualitativa de sus conclusiones al CCCF a fin de que el Comité y las autoridades nacionales comprendan la complejidad de la situación. Las autoridades nacionales pueden tomar esta información en cuenta a la hora de decidir qué medidas deberá tomar su país.

Directrices, orientaciones, códigos de prácticas

44. Cuando no se garantice la elaboración de un NM o pueda ser ineficaz, se pueden preparar otros productos, por ejemplo un documento de directrices sobre mejores prácticas o un código de prácticas.
45. Las directrices del Codex proporcionan principios que establecen políticas en determinados ámbitos clave, y directrices para la interpretación de estos principios o para la interpretación de las disposiciones de las normas generales del Codex. Las orientaciones describen el pensamiento actual basado en la ciencia sobre algún tema y deben tomarse como recomendaciones para las autoridades nacionales o los responsables de que se aplique este tipo de medidas (como la industria), a menos que se indiquen requisitos reglamentarios específicos
46. Los códigos de prácticas (CoP) del Codex pueden ser medidas útiles para reducir los niveles de presencia y, por lo tanto, la exposición. Además, se pueden elaborar CoP cuando se necesita orientación específica para facilitar el cumplimiento de un NM (futuro), o cuando no es factible establecer un NM. Los CoP del Codex definen la producción, elaboración, fabricación, transporte, y las prácticas de almacenamiento de alimentos o grupos de alimentos, que se consideren indispensables para garantizar la inocuidad e idoneidad de los alimentos para el consumo.

Las autoridades nacionales:

Establecer requisitos reglamentarios

47. Una de las principales opciones de gestión de riesgos para las autoridades nacionales es establecer requisitos reglamentarios, por ejemplo niveles reglamentarios, que por lo general se basan en un NM del Codex para la presencia de algún contaminante en un producto alimentario o pienso.
48. La autoridad nacional establece el nivel reglamentario a través de legislación o elaboración de normas (el proceso por lo general supone proponer el nuevo nivel en una declaración de políticas y solicitar después a los interesados, la opinión pública, una reacción respecto a la nueva política propuesta antes de instituir el nivel reglamentario). Los países miembros del Codex suelen adoptar o adaptar las normas aprobadas por la Comisión. Los miembros pueden establecer o mantener una norma diferente si existe una base científica o de salud pública para su situación y comercio nacionales. Cuando el Codex no recomienda un NM, los gobiernos nacionales pueden establecer uno basado en los datos nacionales disponibles o en datos de otros países, en su caso. Hay que tener presente que la justificación para establecer un nivel máximo nacional debe ser transparente para los demás países miembros.

Directrices, orientaciones

49. Las autoridades nacionales, la industria alimentaria o un órgano de expertos de una tercera parte pueden elaborar orientaciones más específicas basadas en las del Codex para explicar mejor la forma en que la industria puede aplicar estas buenas prácticas. Por ejemplo, estos documentos podrían determinar los puntos entre la producción y el consumo en los que podrían aplicarse las medidas para garantizar la inocuidad de los alimentos a fin de prevenir o limitar las concentraciones iniciales de contaminantes en las materias primas (p. ej., seleccionar ingredientes que no contengan un contaminante conocido), reducir el potencial de contaminación ambiental o contaminación cruzada (p. ej., ordenar la aplicación de controles en la elaboración de los alimentos), y reducir los niveles de contaminantes en los alimentos (p. ej., los sistemas de inspección material). Como ejemplo concreto, se pueden aplicar aditivos alimentarios o coadyuvantes de elaboración que reducen la formación de algún contaminante específico, como la incorporación autorizada de asparaginasa para reducir la formación de acrilamida. Otros ejemplos de buenas prácticas son los programas de garantía de calidad aplicados por los productores por iniciativa de la industria.
50. Las autoridades nacionales pueden utilizar las directrices del Codex para publicar guías, anuncios o directrices a fin de abordar las cuestiones de inocuidad alimentaria (que pueden ser políticas nuevas o actualizadas que no son reglamentos). Por ejemplo, los avisos y directrices pueden ser instrucciones por escrito para personal del gobierno, pero servir como fuentes de información para la industria y el público, ya que estas directrices por lo general están disponibles al público. Por otra parte, las autoridades nacionales pueden elaborar (o promover la elaboración de) documentos y guías específicas sobre buenas prácticas, p. ej., buenas prácticas agrícolas (BPA), buenas prácticas de fabricación (BPF), buenas prácticas de higiene (BPH) y planes de análisis de peligros y de puntos críticos de control (APPCC).

VII. Otras medidas que podrían adoptar las autoridades nacionales

51. Además de la adopción o adaptación de las opciones específicas de gestión de riesgos del CCCF (es decir, NM, directrices, códigos de prácticas), las autoridades nacionales pueden tomar toda otra serie de medidas basadas en opciones ofrecidas por el CCCF.

Recomendaciones alimentarias, etiquetado

52. Las autoridades nacionales pueden publicar documentos de asesoramiento sobre los niveles de inocuidad en la ingesta (p. ej., la cantidad o porción de alimentos específicos, en el contexto del equilibrio entre los riesgos del consumo de un contaminante con los beneficios nutricionales del alimento [como el metilmercurio en el pescado frente a los ácidos grasos omega-3]) en el caso de algunos productos alimentarios para algunos grupos de la población (como las mujeres gestantes, los niños, los ancianos, las personas inmunodeprimidas).
53. Las autoridades pueden exigir que se informe al consumidor en la etiqueta cómo evitar niveles específicos de contaminantes (p. ej., proporcionar instrucciones específicas de cocción para minimizar la formación de acrilamida). Se puede asesorar a las mujeres gestantes expuestas al metilmercurio en el pescado a través de campañas informativas para disminuir el consumo de pescado con altos niveles de contaminación (p. ej., peces depredadores). Así se informa a los consumidores para que voluntariamente puedan limitar la exposición.
54. Un etiquetado correcto contiene información al consumidor sobre prácticas de manipulación seguras y, en su caso, una breve información sobre la cuestión de la inocuidad alimentaria.

Estrategias de atenuación

55. Las autoridades nacionales pueden colaborar con la industria para reducir la exposición humana a contaminantes estableciendo metas apropiadas y estrategias de promoción para alcanzar esos objetivos. Se puede aplicar la inspección de los establecimientos basada en los riesgos, la recolección y análisis de muestras, y el control de los productos a fin de garantizar la atenuación de toda exposición potencialmente nociva a contaminantes (p. ej., supervisión de las dioxinas en los alimentos a fin de situar y determinar su origen y trabajar en su reducción). Esto puede requerir una amplia labor de promoción y sensibilización.
56. Las autoridades nacionales también pueden garantizar la atenuación del riesgo a través de la toma de muestras y seguimiento, para la aplicación del sistema de APPCC, BPF, BPA y el cumplimiento de los NM.

Retirada de productos, avisos de salud pública

57. Las autoridades nacionales (cuando tienen la autoridad y pruebas suficientes) y la industria pueden llamar a la retirada del mercado de productos alimentarios cuya falta de inocuidad se haya determinado. El seguimiento de los informes de acontecimientos adversos y quejas de los consumidores ayudará a determinar si hay exposición a productos alimentarios potencialmente peligrosos.

Instrucción, capacitación

58. Una acción importante de gestión de riesgos es la instrucción y la capacitación de todos los participantes en la inocuidad de los alimentos. La instrucción puede dirigirse a las autoridades nacionales, la industria, la salud pública o los grupos de intereses de consumidores, la agricultura, el comercio y el público en general. La institucionalización de la capacitación adecuada para los participantes en la inocuidad alimentaria debe ser una prioridad para las autoridades nacionales y para la industria. Se podrían movilizar los servicios de extensión, con disposiciones para la formación práctica en las instituciones de educación superior, en apoyo a la instrucción de los grupos pertinentes. Se deben contemplar todos los medios posibles para llegar a las partes interesadas a fin de maximizar los contenidos de instrucción, por ejemplo, opciones en línea y redes, reuniones públicas, anuncios.
59. La instrucción del consumidor puede orientar en materia de recomendaciones alimentarias para evitar o limitar la exposición a ciertos alimentos (p. ej., el metilmercurio en el pescado, instrucción para las comunidades locales que consumen pescado), asesorar sobre los métodos de cocción (como la preparación correcta de los frijoles para descomponer la fitohemaglutinina o de la yuca para evitar el ácido cianúrico), e instruir al consumidor para la manipulación de los alimentos en el hogar. Respecto a la acrilamida se podrían realizar campañas informativas entre la población a fin de controlar la preparación casera de patatas fritas (la fritura más ligera presenta menores niveles de acrilamida) y para disminuir el consumo de patatas fritas.
60. La capacitación técnica es fundamental para garantizar la inocuidad de los alimentos. Una vez más, se deben contemplar todas las posibilidades para llegar al personal técnico a fin de maximizar la capacitación, por ejemplo: organizar seminarios, ofrecer módulos en línea, capacitación en el trabajo, capacitación de los supervisores de primera línea, reuniones de las partes interesadas.

61. Así como es posible capacitar a la industria o que las autoridades nacionales impartan instrucción, también es importante la aportación o contribución de la industria a las autoridades como fuente de información para evaluar el riesgo existente en los procesos de elaboración relacionados con los alimentos.

Investigación

62. La investigación de laboratorio puede aportar datos adicionales para refinar las evaluaciones de riesgos y contribuir a una mejor toma de decisiones en materia de gestión de riesgos con el fin de determinar la inocuidad de los alimentos, y puede proporcionar oportunidades de instrucción y capacitación. La investigación puede crear y mejorar los métodos para la detección de contaminantes en los alimentos, determinar los efectos toxicológicos de los contaminantes de los alimentos, determinar los efectos de las técnicas de elaboración en la composición de los alimentos, ayudar a dilucidar los factores que influyen en la contaminación, y elaborar medidas de prevención y estrategias de atenuación.

VIII. Consideraciones sobre la comunicación de riesgos

63. Una medida importante en materia de gestión de riesgos es asegurar una buena comunicación con todos los interesados y las partes afectadas sobre las medidas que se estén adoptando en pro de la inocuidad de los alimentos. La comunicación puede ser muy diversa, a través de anuncios, reuniones públicas (a menudo para informar y también para solicitar información), reuniones técnicas (con la industria, otras organizaciones, grupos de consumidores, por lo general para solicitar la participación), e información a grupos interesados. También es una oportunidad para el público de informarse acerca de las nuevas expectativas.
64. Las reuniones públicas pueden ser simplemente informativas, por ejemplo, las autoridades nacionales anuncian una nueva política y solicitan observaciones por escrito u orales. Las reuniones públicas también pueden ser grupos de debate con invitación a expertos de todos los sectores a participar en deliberaciones o en reuniones cuyos resultados se conviertan en propuestas de medidas para una o todas las partes o en modificación de alguna política. Las autoridades nacionales pueden pedir la opinión de un grupo neutral de expertos de una tercera parte, en el que se debatan opciones de gestión de riesgos para hacer frente a un problema de inocuidad de los alimentos en particular y que reúna a expertos técnicos del sector académico, de investigación, de la industria y del gobierno para examinar toda la información científica pertinente presentada y hacer recomendaciones.
65. Las autoridades nacionales pueden celebrar reuniones periódicas con los grupos que la constituyen con el propósito de permitirles formular preguntas específicas a las autoridades en relación con un producto nuevo o con algún cambio en la política o reglamentación. Es una oportunidad para que los interesados se informen sobre las nuevas opciones de gestión de riesgos y políticas.
66. Debido al comercio internacional, también es importante la comunicación entre las autoridades de los diferentes países. Uno de los objetivos del Codex Alimentarius es promover la coordinación de las normas alimentarias.
67. Un aspecto importante de la comunicación es evaluar si es eficaz o no. Sería muy útil, por ejemplo, que se hicieran estudios de repercusiones para evaluar los efectos de la comunicación de riesgos en los consumidores, para ver si produjeron efectos los mensajes.

IX. Referencias

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). 2009. Environmental Health Criteria 240: "Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food".

En: <http://www.who.int/ipcs/food/principles/en/index1.html>

NGCTA (Norma General del Codex para los Contaminantes y las Toxinas presentes en los Alimentos y Piensos) 2005. Norma General del Codex para los Contaminantes y las Toxinas presentes en los Alimentos y Piensos CODEX STAN 193-1995.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). 2005. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva, World Health Organization, Harmonization Project Document No. 2.

En: http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf

WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations). 2006. FAO Food and Nutrition Paper 87: Food safety risk analysis, a guide for national food safety authorities.

En: <http://www.fao.org/docrep/012/a0822e/a0822e.pdf>

WHO (World Health Organization). 2004. Harmonization Project Document No. 1: IPCS Risk Assessment Terminology.

En: <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>

WHO (World Health Organization). 2006. WHO Technical Report Series 930. Evaluation of certain food contaminants: Sixty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

En: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_930_eng.pdf

X. Otras referencias útiles

Abt E, J Rodricks, J Levy, L Zeise and T Burke. 2010. Science and decisions: Advancing risk assessment. *Risk Analysis* 30: 1028-1036.

Allen BC, RJ Kavlock, CA Kimmel, and EM Faustman. 1994a. Dose-response assessment for developmental toxicity II. Comparison of generic benchmark dose estimates with no observed adverse effect levels. *Fundam Appl Toxicol* 23: 487-495.

Allen BC, RJ Kavlock, CA Kimmel, and EM Faustman. 1994b. Dose-response assessment for developmental toxicity III. Statistical models. *Fundam Appl Toxicol* 23: 496-509.

Barlow S, AG Renwick, J Kleiner, JW Bridges, L Busk, E Dybing, L Edler, G Eisenbrand, J Fink-Gremmels, A Knaap, R Kroes, D Liem, DJG Müller, S Page, V Rolland, J Schlatter, A Tritscher, W Tueting, and G Würtzer. 2006. Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic. Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1636-1650.

Barnes D and M Dourson. 1988. Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. *Regul Pharmacol Toxicol* 8: 471-486.

Bokkers BGH, MI Bakker, PE Boon, P Bos, S Bosgra, GWAM van der Heijden, G Janer, W Slob, and H van der Voet, 2009. The practicability of the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach for substances in food. RIVM rapport 320121001.

En: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320121001.html>

Carrington C and PM Bolger. 2010. The limits of regulatory toxicology. *Tox Appl Pharmacol* 243: 191-197.

Crump K. 1984. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Tox* 4: 854-871.

Crump K. 1995. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis* 15: 79-89.

Codex (Codex Alimentarius). 1999. Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment. CAC/GL-30.

En: http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=357

Codex (Codex Alimentarius). 2007. Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk management. CAC/GL 63 (amended 2008). En:

http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=10741

EFSA (European Food Safety Authority). 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *The EFSA Journal* 282: 1-31.

En: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/282.htm>

EFSA (European Food Safety Authority). 2009. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *The EFSA Journal* 1150: 1-72.

En: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1150.pdf>

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). 2010. Summary and Conclusions: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Seventy-second meeting.

En: http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf

Fowles JR, GV Alexeeff, and D Dodge. 1999. The use of benchmark dose methodology with acute inhalation lethality data. *Regul Toxicol Pharmacol* 29: 262-278.

Gaylor DW and W Slikker. 1990. Risk assessment for neurotoxic effects. *Neurotoxicology* 11: 211-218.

Kimmel CA and DW Gaylor. 1988. Issues in qualitative and quantitative risk analysis for developmental toxicology. *Risk Analysis* 8: 15-21.

- Kodell RL and RW West. 1993. Upper confidence limits on excess risk for quantitative responses. *Risk Analysis* 13: 177-182.
- Lehman A and O Fitzhugh. 1954. 100-Fold margin of safety. *Q Bull Assoc Food Drug Officials* 18: 33-35.
- Murrell JA, CJ Portier, and RW Morris. 1998. Characterizing dose-response I: Critical assessment of the benchmark dose concept. *Risk Analysis* 18: 13-26.
- NRC (National Research Council). 1983. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington, DC: National Academies Press.
- NRC (National Research Council). 2009. *Science and decisions: Advancing Risk Assessment*. Washington, DC: National Academies Press.
- Sand S, C Portier, and D Krewski. 2010. A signal-to-noise crossover dose as the point of departure for health risk assessment. Submitted to *Environmental Health Perspectives*.
- Sand S, D von Rosen, K Victorin, and AF Filipsson. 2006. Identification of a critical dose level for risk assessment: developments in benchmark dose analysis of continuous endpoints. *Toxicol Sci* 90: 241-251.
- Setzer Jr., P.W. & Kimmel, C.A. Use of NOAEL, benchmark dose and other models for human risk assessment of hormonally active substances. *Pure Appl. Chem.*, 75:2151-2158, 2003.
- Slob W and MN Pieters. 1998. A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: general framework. *Risk Analysis* 18: 787-798.
- USEPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2000. Benchmark dose technical guidance document. EPA/630/R-00/001. External Review Draft. En: http://www.epa.gov/nceawww1/pdfs/bmds/BMD-External_10_13_2000.pdf.
- USEPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2005. Guidelines for carcinogen risk assessment. Final report. EPA/630/P-03/001F. En: <http://www.epa.gov/cancerguidelines>.
- USEPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2010. Benchmark dose software (BMDS). En: <http://www.epa.gov/ncea/bmds/>.