

CONTENIDO

- Introducción	1
- Definiciones	2
- Curva dosis-respuesta	6
- Determinación de las dosis de bajo riesgo	7
- Control de sustancias tóxicas	9
- Referencias bibliográficas	18

1. INTRODUCCION

La acumulación de sustancias contaminantes en el ambiente aumenta la probabilidad de la exposición del humano a éstas, durante algún período de su vida incluyendo la gestación.

Se han desarrollado métodos analíticos de alta sensibilidad para detectar y cuantificar la presencia en el ambiente de cantidades mínimas de sustancias potencialmente tóxicas. Los resultados de éstos han sobrepasado la capacidad para determinar el significado toxicológico de la exposición a cantidades mínimas de sustancias tóxicas.

En las pruebas experimentales de toxicidad, los efectos tóxicos o indeseables se detectan a dosis muy elevadas, por lo que es necesario determinar la probabilidad de que se obtengan respuestas similares para las concentraciones de exposición "normales".

Los datos obtenidos experimentalmente sirven para elaborar modelos matemáticos en donde se intenta predecir cómo responderían los animales de experimentación a concentraciones más bajas; estos modelos no pueden predecir la respuesta en los humanos; sin embargo, se hacen suposiciones teóricas con bases biológicas comparativas para poder extrapolar a los humanos los datos obtenidos en animales.

En la evaluación de los datos experimentales que se utilizan para determinar el riesgo en el humano se debe considerar las especies, las cepas y el número de animales en donde se observó el efecto tóxico; el número y tipo de

tejidos y órganos afectados; la dosificación, el tipo de exposición y los períodos de latencia obtenidos. Asimismo, deben considerarse y especificarse las características físico-químicas del compuesto estudiado, su farmacocinética y biotransformación, sus efectos farmacológicos, fisiológicos y bioquímicos, así como los estudios que se llevan a cabo in vitro.

En la figura 1 se especifican las pruebas más utilizadas en el estudio toxicológico experimental de una sustancia.

Con el fin de establecer una regulación prospectiva se debe identificar, definir y evaluar el riesgo asociado a las sustancias potencialmente tóxicas; para ello se han desarrollado pruebas secuenciales que junto con sus objetivos se definen en la figura 2.

2. DEFINICIONES*

2.1 Dosis

Es la cantidad de una sustancia administrada por unidad de peso corporal. La dosis administrada puede ser diferente de la dosis absorbida por el organismo; a su vez, la dosis efectiva en el órgano blanco es una fracción tanto de la dosis absorbida como de la administrada.

- * Las definiciones han sido adoptadas a partir de las siguientes publicaciones: a) IRPTC/UNEP/USSR State Committee for Science and Technology "English-Russian Glossary of Selected Terms in preventive Toxicology" Centre for International Projects, Moscow 1982. b) UNEP/WHO, Environmental Health Criteria 6, Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part 1, Geneva, 1978.

FIGURA 1

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS MAS FRECUENTES UTILIZADAS EN TOXICOLOGIA EXPERIMENTAL

TIPO DE PRUEBAS TOXICOLÓGICAS	PROPOSITO DE LA PRUEBA	T E C N I C A S
Pruebas farmacológicas rutinarias	Efectos funcionales, incluye efectos secundarios	<u>In vivo</u> e <u>In vitro</u>
Pruebas de irritación local	Efectos sobre membranas y mucosas	<u>In vivo</u>
Subagudas-crónicas	Determinan órganos blanco de la acción tóxica y la relación dosis respuesta.	<u>In vivo</u>
Teratológicas	Efectos sobre la organogénesis	<u>In vivo</u>
Perinatales y Postnatales	Efectos sobre la embriogénesis tardía y el desarrollo postnatal temprano.	<u>In vivo</u>
Pruebas de fertilidad	Efectos sobre la maduración de las células germinales y sobre el apareamiento.	<u>In vivo</u>
Mutagénicas	Predecir riesgo genético y posible carcinogenicidad.	<u>In vivo</u> e <u>In vitro</u>
Carcinogénicas	Detectar carcinógenos	<u>In vivo</u>

FIGURA 2

PRUEBAS DE TOXICIDAD Y SUS PRINCIPALES OBJETIVOS

<u>P R U E B A S</u>	<u>O B J E T I V O S</u>
Toxicidad aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar la Dosis Letal 50. - Determinar las manifestaciones clínicas y patológicas de la intoxicación aguda.
Biotransformación y toxicocinética *	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar cualitativamente la interacción entre el "tóxico" y el organismo. - Determinar la variación en la respuesta al tóxico, en una o entre varias especies animales. - Definir las características farmacocinéticas de la sustancia tóxica: absorción, distribución y eliminación.
Toxicidad genética.	<ul style="list-style-type: none"> - Demostrar cualitativamente la presencia o ausencia de actividad mutagénica o carcinogénica. - Servir de guía para la evaluación y cuantificación del riesgo genético humano. - Determinar el efecto a varios regímenes de dosificación. - Demostrar efectos reproductivos y teratogénicos. - Desarrollar datos que puedan sustentar la evaluación del riesgo reproductivo para el humano.
Toxicidad crónica	<ul style="list-style-type: none"> - Encontrar y caracterizar los efectos tóxicos que sólo se manifiestan después de una exposición prolongada, en particular los efectos que son irreversibles y progresivos - Desarrollar datos que relacionados con los obtenidos en los estudios de biotransformación y toxicocinética sirvan para evaluar el riesgo de daños que se manifiestan tardíamente.
Evaluación cuantitativa del riesgo *	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la probabilidad de obtener en el humano efectos tóxicos similares a los obtenidos experimentalmente, pero bajo las condiciones de los niveles reales de la exposición humana.
<p>* Estas pruebas no son estrictamente de toxicidad, sino de apoyo y recomendables en la secuencia.</p>	

2.2 Efecto

Se define como efecto el cambio biológico producido por la exposición a un factor externo, químico, físico o biológico.

2.3 Respuesta

Se refiere a la proporción de la población expuesta al factor externo en donde se manifiesta el efecto.

2.4 Relación dosis-efecto

Es la relación que existe entre la dosis administrada y la severidad de un efecto específico.

2.5 Relación dosis-respuesta

Es la relación entre la dosis administrada y el número relativo de individuos expuestos que presentan un efecto especificado cualitativamente y de una severidad cuantificable.

2.6 Dosis efectiva media

El parámetro más exacto y más confiable que se puede determinar en las curvas dosis-respuesta es la efectiva 50 o dosis efectiva media (DE_{50}), que es la dosis a la cual la probabilidad de obtener un efecto es de 50:50.

2.7 Dosis letal media

La dosis letal media (DL_{50}) es aquella dosis a la que muere el 50% de los animales expuestos.

2.8 Dosis no efectiva o dosis subumbral

Es la dosis a la cual ningún animal expuesto responde, y se considera que es la cantidad de sustancia

administrada que no tiene efecto sobre el organismo; sin embargo, esta dosis depende del número de animales utilizados en el grupo experimental.

2.9 Dosis umbral

La dosis umbral es un concepto teórico de una dosis única que marca el cambio entre la dosis máxima no efectiva y la dosis mínima efectiva.

3. CURVA DOSIS RESPUESTA

El primer paso para el estudio de la acción farmacológica de una sustancia es la obtención de una curva dosis-respuesta. En este proceso se administra a diferentes grupos de animales dosis crecientes de la misma sustancia y se observan efectos susceptibles de medir. La relación entre la dosis administrada y la proporción de los animales expuestos que responden con efecto bien definido, previamente determinado, constituye la base de la curva dosis respuesta (Ver figura 3).

La distribución de las frecuencias de respuesta a una dosis, es una distribución aleatoria de individuos con diferentes susceptibilidades, por lo tanto, sigue una curva normal de distribución (Figura 4 curva A).

Para las dosis bajas los individuos que responden son los más susceptibles y para las dosis altas los individuos que responden son los más susceptibles, los de una susceptibilidad media y los más tolerantes.

La distribución acumulativa de frecuencia de respuesta a dosis crecientes se grafica como una sigmoidea, (Figura 4 curva B) y corresponde a la curva dosis respuesta en donde en el punto correspondiente a la dosis efectiva media los individuos que responden representan al 50% de la población expuesta; en las curvas dosis-respuesta se obtiene la probabilidad de la respuesta y no el porcentaje de la población que responde (Ver figura 4).

En este tipo de curvas dosis-respuesta se observa que existen dosis a las cuales la probabilidad de una respuesta es muy baja y dosis altas a las cuales el porcentaje de los individuos que responden es cercano a 100. Se puede definir entonces una respuesta mínima y una respuesta máxima.

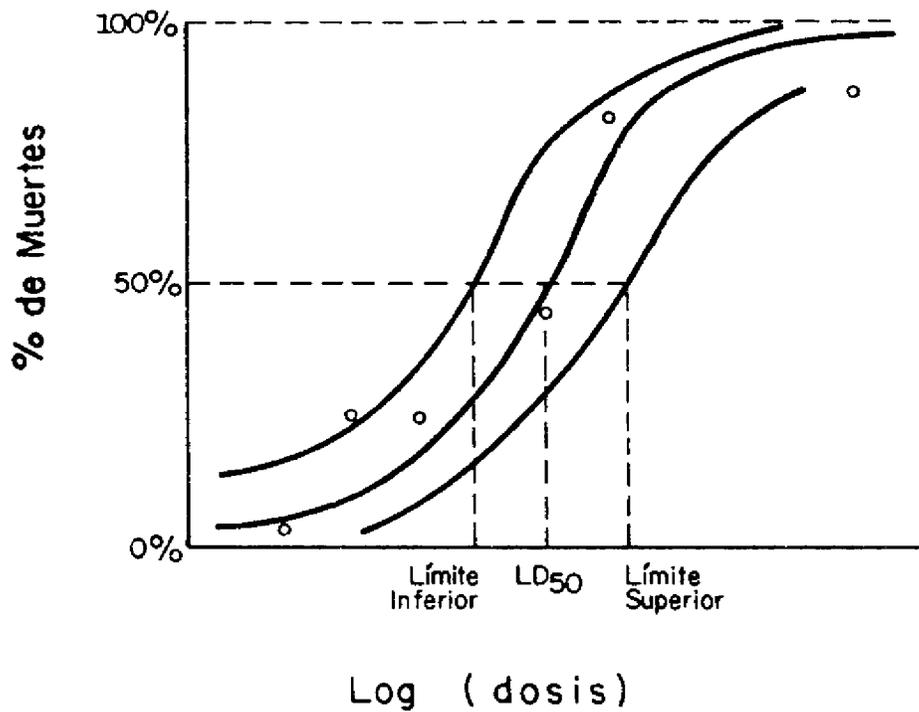
4. DETERMINACION DE LAS DOSIS DE BAJO RIESGO

Entre los modelos matemáticos usados para predecir cómo responden los animales a concentraciones bajas, se distinguen dos tipos: los que tienen un valor umbral y aquéllos que no tienen valor umbral.

Los modelos sin valor umbral son aquéllos en los cuales incluso en los animales controles (no expuestos) se pueden encontrar efectos semejantes a los que se están buscando como respuesta (como por ejemplo los efectos cancerígenos). En los modelos con umbral, en cambio, existe una dosis umbral tal, por debajo de la cual la probabilidad de encontrar los efectos buscados es muy baja.

FIGURA 3

CURVA DOSIS - RESPUESTA CLASICA



NOTA: Se mide como respuesta el porcentaje de animales muertos. La dosis letal media (LD_{50}) es la dosis a la cual muere el 50% de los animales expuestos.

A ciertas concentraciones las sustancias a las que el hombre está expuesto pueden ser muy tóxicas, pero a concentraciones bajas pueden ser inocuas o aún benéficas, (como por ejemplo los metales que se consideran esenciales para el metabolismo); de ahí la necesidad de encontrar valores de exposición tolerables para todos los individuos de una población que están en riesgo de exponerse a una sustancia potencialmente tóxica.

Para los modelos sin valor umbral se desarrolló el concepto de "dosis de una seguridad virtual"; que es aquella en donde la probabilidad de respuesta o de riesgo es muy cercana a cero. Por ejemplo, la probabilidad de tener una respuesta en uno de un millón de expuestos (es decir un riesgo de $1/10^6$), es tan pequeña, que la dosis que tiene ese riesgo se considera virtualmente segura.

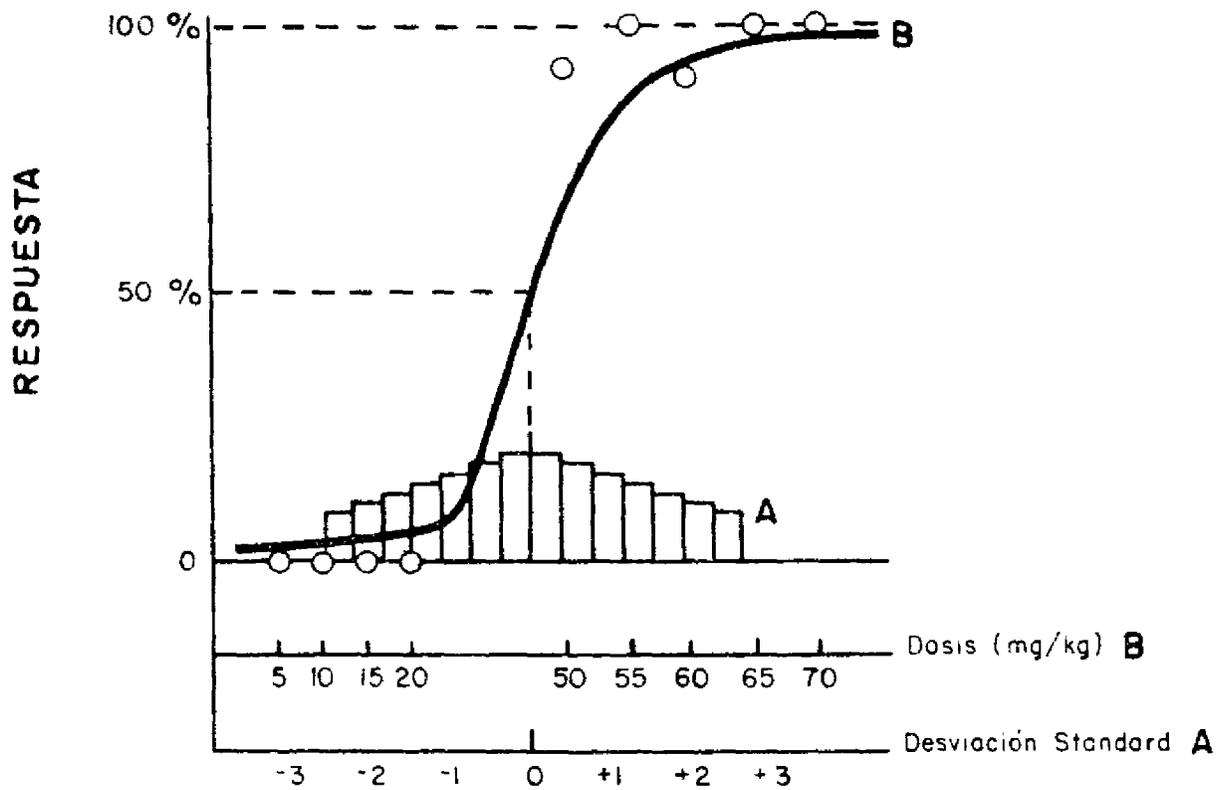
Sin embargo, en los estudios experimentales, el tamaño máximo de las muestras estudiadas, habitualmente no excede de 100 unidades de observación; por lo tanto, con los datos obtenidos experimentalmente, sólo se puede establecer niveles de riesgo del orden de $1/10^2$ y para encontrar niveles del orden de $1/10^6$ ó $1/10^8$ se utilizan métodos indirectos de extrapolación en donde se asume que la relación dosis-respuesta a dosis bajas es similar a la que se obtiene a dosis altas (Ver figura 5).

5. CONTROL DE SUSTANCIAS TOXICAS

Para evaluar el riesgo asociado a los tóxicos ambientales y para poder implementar las medidas respectivas de control, además de utilizar modelos, datos epidemiológicos y técnicas de extrapolación, se debe desarrollar y disponer

FIGURA 4

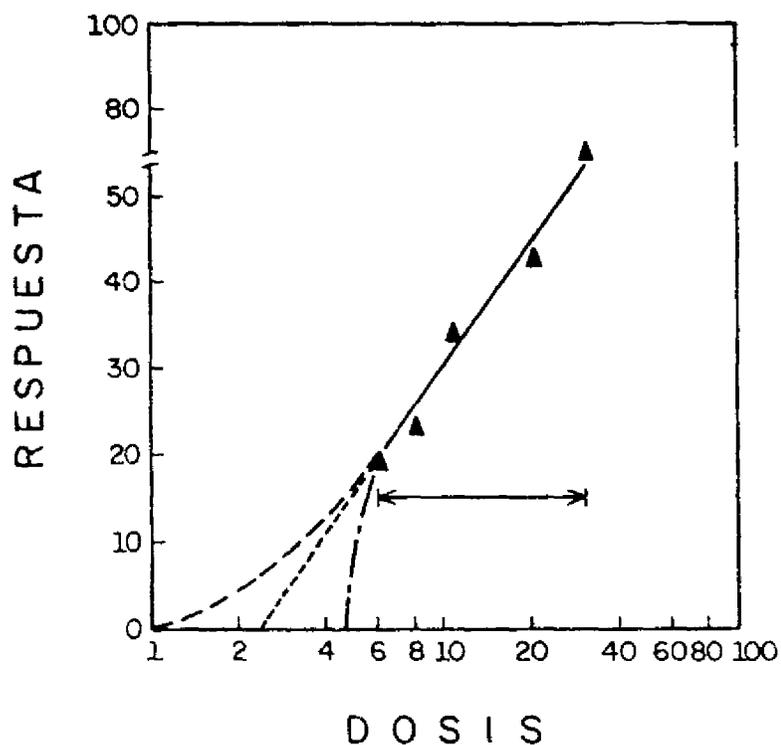
DISTRIBUCION NORMAL DE LA FRECUENCIA DE SUSCEPTIBILIDADES INDIVIDUALES (A) Y LA DISTRIBUCION ACUMULATIVA DE FRECUENCIA DE RESPUESTA A DOSIS CRECIENTES (B)



DOSIS COMO DESVIACION ESTANDAR DE LA DOSIS EFECTIVA 50

FIGURA 5

ESQUEMA DE EXTRAPOLACION DE DOSIS BAJAS A PARTIR DE CURVAS
DOSIS-RESPUESTA OBTENIDAS EXPERIMENTALMENTE



NOTA: La línea continua corresponde a una gráfica dosis-respuesta obtenida experimentalmente. Las dosis bajas se obtienen haciendo extrapolaciones (líneas punteadas), que pueden tener diferentes pendientes.

de criterios socioeconómicos adecuados.

Existen para la mayoría de los contaminantes ambientales valores permisibles de exposición para los humanos. La determinación de estos valores se ha basado en criterios científicos a partir de datos generados por exposiciones experimentales, por exposiciones laborales y por exposiciones accidentales.

Los valores permisibles de exposición a contaminantes ambientales se han desarrollado tanto para el ambiente laboral como para el ambiente general. Se han tenido que expresar tanto para el aire, el agua como para los alimentos. Las normas al respecto se han generado en diferentes países, sin embargo los límites de exposición varían considerablemente de unos países a otros y esas variaciones son con frecuencia mucho mayores de lo que se podría esperar teniendo en cuenta la información científica disponible, lo cual refuerza el concepto de que en la determinación de tales límites influyen otros criterios ajenos a los elementos científicos, especialmente tecnológicos, económicos y políticos.

La figura 6 muestra algunos valores generados por diversos países en donde se aprecian las diferencias comentadas.

5.1 Nivel permisible (límite permitido o límite aceptable).

El nivel permisible de una sustancia se define como la concentración considerada segura y que se expresa como una dosis de exposición en un tiempo promedio; el nivel permisible del ambiente ocupacional es

FIGURA 6

NORMAS RECOMENDADAS PARA CONTAMINANTES EN EL AIRE AMBIENTE GENERAL. NIVELES MAXIMOS ACEPTABLES. VALORES MEDIOS ANUALES, PARA 1, 8 Y 24 HORAS. DIVERSOS PAISES.

TIPO DE CONTAMINANTE	TIEMPOS	EUA (EPA)	EUA (ESTADO DE MONTANA)	URSS	CANADA
Monóxido de carbono	1 hora 8 horas 24 horas	40 mg/m ³ 10 mg/m ³ - -	23 ppm 9 ppm - -	- - - - - - 1 mg/m ³	- - - 5 mg/m ³ - - -
Material particulado en suspensión.	Anual 24 horas.	75 µg/m ³ - - -	75 µg/m ³ 200 µg/m ³	- - - 0,05 mg/m ³	70 µg/m ³ 120 µg/m ³
Dióxido de azufre	Anual 24 horas 1 hora	80 µg/m ³ 365 µg/m ³ - -	- - - - 0,5 ppm	- - 0,05 mg/m ³ - -	60 µg/m ³ - - - -
Plomo	90 días	1,5 µg/m ³	1,5 µg/m ³	- - -	- -
Ozono	Anual 1 hora	- - 235 µg/m ³	- - 0,10 ppm	- - - - - -	30 µg/m ³ - - -
Dióxido de nitrógeno	Anual 1 hora 24 horas	100 µg/m ³ - - - -	0,05 ppm 0,30 ppm - -	- - - - - - 0,085 mg/m ³	100 µg/m ³ - - - - - -

sinónimo de la concentración máxima permisible, el valor umbral y la dosis máxima permisible.

5.2 Valor umbral límite (T L V)*

El valor umbral límite es la concentración aérea de una sustancia a la cual la mayoría de los obreros pueden ser expuestos diariamente sin que tengan efectos adversos; se relacionan para un tiempo de exposición definido, el cual se considera de 7 a 8 horas diarias por 5 días de la semana laboral. Las condiciones laborales variables de un país a otro necesariamente tendrán que obligar al cálculo del valor umbral límite respectivo.

Dentro de las concentraciones máximas del ambiente laboral se determina la concentración tope (ceiling), que corresponde a un valor límite entre el riesgo y el peligro. Este valor nunca debe excederse, ni siquiera momentáneamente.

5.3 Valores límites de contaminantes ambientales (dosis diarias aceptables)

Para algunos contaminantes las dosis diarias aceptables para el humano se han establecido sobre la base de datos epidemiológicos y experimentales de diversos países, que ha evaluado la Organización Mundial de la Salud**

* Siglas del término inglés: Threshold Limit Value.

** Se refiere a los criterios de Salud Ambiental anunciados en Toxicología I, parte 2.

Con respecto a los contaminantes del agua potable, los datos han sido extensamente estudiados por la Agencia de Protección del Ambiente de Estados Unidos y se han establecido concentraciones máximas permisibles; el patrón de una dosis diaria aceptable se ajusta en relación al consumo de agua por kg de peso (1).

En cuanto a las exposiciones aéreas, para obtener la dosis diaria aceptable, se modifican los valores límite umbral (TLV) ocupacionales, y se adaptan a las condiciones de una exposición continua (2).

Para establecer los niveles permisibles de la exposición diaria a contaminantes "no ubicuos" se han utilizado métodos menos confiables como son:

- a) el determinar la dosis no efectiva, en un experimento prolongado o en un experimento que dura todo el ciclo de vida de los animales usados, la cual luego se debe corregir tanto por las diferencias interespecies como por la presencia de individuos susceptibles. Esta dosis se corrige por un factor de 10^{-2} :

$$D_t = DNE_{cr} \times 10^{-2}$$

donde: D_t = dosis diaria aceptable
 DNE_{cr} = dosis no efectiva crónica

- b) Se puede utilizar también la dosis no efectiva subcrónica (90 días), la cual se corrige por un factor de 10^{-3} (3):

$$Dt = DNE_{90} \times 10^{-3}$$

donde: DNE_{90} = dosis no efectiva en 90 días

- c) Los valores sobre toxicidad que se encuentran con más frecuencia, son las dosis letales 50 para ratón o rata (DL_{50}). Este valor se puede utilizar, para encontrar una dosis aceptable diaria, si se corrige por un factor de 10^{-5} (4):

$$Dt = DL_{50} \times 10^{-5}$$

Todas las correcciones anteriores se establecen arbitrariamente. En éstas no se sigue un proceso de extrapolación, evaluación, etc.

5.4 Determinación de patrones

La normalización de las pruebas analíticas y experimentales y de los estudios epidemiológicos, uniforman los criterios para establecer las condiciones de exposición a las cuales se evidencia el efecto dañino de los contaminantes ambientales. El siguiente paso consiste en evaluar la información así generada para poder determinar el riesgo asociado a la exposición y posteriormente establecer el rango de seguridad o de aceptación del riesgo en la población expuesta. Esta es una actividad donde la normalización de conceptos, métodos, categorías, etc, no es posible.

Hasta ahora el proceso de traducir las observaciones en cifras que avalen, con un margen de seguridad, la protección de la salud de la población, ha sido una tarea empírica. En los últimos años se ha promovido el desarrollo del "Análisis de riesgo"; este es un método lógico-matemático que evalúa la probabilidad de que un evento específico ocurra y cuáles serían las consecuencias de tal evento. Primero, se colectan datos generados dentro de cierto marco de referencia; basados en estos datos se determina la probabilidad de que el evento ocurra; esta probabilidad depende de cierta forma del proceso analítico utilizado. Posteriormente se evalúa el riesgo no sólo en cuanto a la probabilidad de hecho sino además en cuanto a sus consecuencias socioeconómicas (5).

En general los datos científicos para establecer la relación entre contaminantes ambientales y riesgos para la salud pública son insuficientes y los patrones de exposición se fijan sin las bases científicas adecuadas. Sin embargo, a pesar de las incertidumbres, la decisión de establecer niveles permisibles y de reglamentar el control sobre los contaminantes ambientales es una tarea obligatoria para los administradores de la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 U.S. Environmental Protection Agency. National Interim Primary Drinking Water Regulations. Federal Register, 40, 1975: 59565-59588.
- 2 Vettorazzi, G. Safety factors and their application in the toxicological evaluation in the evaluation of toxicological data for the protection of public health. Oxford, N.Y. Pergamon Press, pp. 207-223.
- 3 Registry of toxic effects of chemical substances, Ed. by R.J. Lewis and R.C. Tatkem. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, 1979. 2v. (DHEW (NIOSH) 79-100).
- 4 Handy, R. and Schindler, A. Estimation of permissible concentrations of pollutants for continuous exposure. Final rept. Washington, D.C.: Environmental Protection Agency, 1976. (PB-253959; EPA/600/2-76/155).
- 5 Kaplan, S. and Garnick, J. On the quantitative definition of risk. Risk Analysis, 1(1), 1981: 11-27.