elika
Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria
Nekazaritzako Elikagaien Segurtasunerako Euskal Fundazioa

EXPOSICIÓN COMBINADA A MÚLTIPLES SUSTANCIAS OUÍMICAS

La Evaluación del Riesgo combinada a múltiples sustancias químicas ha sido siempre una asignatura pendiente, tanto para científicos como para los gestores del riesgo, dada la complejidad de la terminología utilizada y de la correcta definición del ámbito del mandato, la cantidad de compuestos químicos existentes y sus diferentes perfiles toxicológicos, así como el desconocimiento de los patrones de exposición, tanto en humanos como en animales de experimentación.

Un reciente informe científico publicado por la EFSA describe la terminología y metodologías a seguir en lo sucesivo por la Autoridad de Referencia en la Evaluación de Riesgo para la Salud humana derivada de la exposición combinada a múltiples sustancias químicas.

El primer escollo a la hora de encarar una Evaluación de Riesgo de esta naturaleza es el ámbito de la evaluación, que muchas veces esta acotado por los "términos de referencia" dictados por los Gestores del Riesgo (a nivel estatal o a nivel de la Comisión Europea), que definen el peligro a evaluar en función de un marco legislativo concreto.

LA TERMINOLOGÍA

Con el fin de proporcionar una terminología que pueda ser utilizada en este ámbito de aquí en adelante, la EFSA ha definido una serie de conceptos genéricos de las que destacamos los siguientes términos:

El Modo de Acción-Mode of Action (MOA)- "*Secuencia biológicamente plausible de acontecimientos que conducen a un efecto observado, sustentado por observaciones experimentales sólidas y datos mecanicistas*". Se refiere a los principales pasos que conducen a un efecto adverso para la salud, dada la interacción del compuesto químico con ciertos mecanismos biológicos. Esto no implica que se conozca el mecanismo de acción a nivel molecular.

El Mecanismo de Acción -Mechanism of Action (MEA)- "*Es la explicación detallada de las reacciones bioquímicas y fisiológicas* individuales que conducen a un efecto tóxico".

Es cierto, que rara vez se conocen los datos referentes al MOA y MEA. Normalmente sólo se dispone de datos básicos sobre toxicología, como los órganos diana o ciertos datos sobre patología, tanto para la mezcla de compuestos como para las sustancias químicas individualmente.

Toxicidad combinada se define como la "*respuesta de un sistema biológico a varios productos químicos, ya sea después de una exposición simultánea o secuencial, y que puede adoptar tres formas posibles: la dosis acumulativa, la respuesta acumulativa o la interacción*"

- *Dosis Acumulativa* es el enfoque más común para la evaluación de la exposición combinada a múltiples productos químicos, asumiendo que todos los componentes de una mezcla se comportan como si fueran una simple dilución de todos los componentes, con un MOA similar.

- *Respuesta Acumulativa – MOA no similar.* En términos toxicológicos, la Respuesta Acumulativa se produce cuando: 1) los productos químicos actúan de forma independiente, es decir, por Modos de Acción diferente 2) se asume que posiblemente la naturaleza y/o las dianas

de los efectos tóxicos son diferentes entre los productos químicos de una mezcla, pero esto no tiene porqué ser así y 3) un producto químico no influye en la toxicidad de otro.

- *Las interacciones* se producen "*cuando el efecto de una mezcla difiere del efecto acumulativo basado en la dosis-respuesta de los componentes individualmente*". Las interacciones se refieren a la acción conjunta de varias sustancias químicas, diferente a Dosis Acumulativa o a la Respuesta Acumulativa, y se clasifican como inferiores al efecto acumulativo (antagonismo, inhibición, enmascaramiento) o mayores que el efecto acumulativo (sinergia, potenciación):

  - El ***Antagonismo*** se produce cuando "*el efecto de la mezcla es menor que la estimada para la acumulación en la base de la toxicidad de los componentes*".

  - Ocurre ***Inhibición*** "*cuando un componente que no tiene un efecto tóxico en un sistema de órganos determinado disminuye el efecto aparente de una segunda sustancia química en ese sistema*".

  - El ***Enmascaramiento*** ocurre cuando "*los componentes producen efectos opuestos o ejercen un efecto competitivo en el mismo sistema de órganos, lo que conlleva una disminución de los efectos de uno al otro, o uno inhibe el efecto del otro*".

  - La ***Sinergia*** ocurre cuando el efecto de la mezcla es mayor que el estimado para la suma de la toxicidad de los componentes por separado.

  - La ***Potenciación*** ocurre cuando un componente no tóxico en un sistema de órganos incrementa el efecto tóxico de un segundo para ese sistema.

ETAPAS DE LA EVALUACIÓN

Las etapas de la evaluación de un riesgo identificado (caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo), son llevadas a cabo atendiendo a ciertos niveles, en función de los datos o evidencias científicas disponibles, del objetivo de la evaluación y de los recursos disponibles. Estos niveles van desde el **Nivel 0**, cualitativo / semi-cuantitativo, hasta el **Nivel 3**, totalmente probabilístico (modelos probabilísticos para la evaluación de la exposición y una caracterización del peligro basada en modelos fisiológicos).

Para la Caracterización del Peligro se utilizan dos vías; una basada en el compuesto resultante de la mezcla de los componentes y otra basada en los componentes por separado.

- La mezcla de componentes se utiliza cuando existen datos sobre la misma o sobre mezclas químicamente similares que puedan sustituir a la mezcla a evaluar, dada su similitud.

- El criterio basado en los componentes individualmente, por el contrario, se utiliza en ausencia de datos sobre el compuesto resultante de combinar dichos componentes, y cuando se dispone de datos sobre los componentes por separado. Estos se intentan englobar en grupos con similar naturaleza química. Para crear estos grupos denominados Grupos Acumulativos de Evaluación o simplemente Grupos de Evaluación (CAGs/AGs), se atiende al modo y mecanismo de actuación similares y se asume que los miembros de un mismo grupo ejercen un efecto acumulativo (incremento dosis o incremento de la

respuesta fisiológica) o una interacción (sinérgica o antagónica) con otros grupos. Al carecer, muchas veces, de datos sobre el modo y mecanismo de acción, la agrupación en CAGs/AGs se realiza en función de la toxicidad para un órgano específico.

En la mayoría de los casos se asume que los miembros de un mismo CAGs/AGs ejercen un efecto acumulativo, para lo que se utiliza el "**Índice de Peligrosidad**" (Hazard Index). En sustancias con similar modo de actuación, se observa por separado la respuesta toxicológica y una vez evidenciada se asume que el riesgo total es la suma de cada uno de los miembros del grupo.

ANÁLISIS DE INCERTIDUMBRES

Las incertidumbres son catalogadas atendiendo a los niveles anteriormente mencionados (de cualitativo/semi-cuantitativo, hasta totalmente probabilístico), identificando el origen y la magnitud de las mismas.

La incertidumbre más relevante para este tipo de ER proviene del paso en el que se asume que una mezcla de sustancias ejerce un efecto acumulativo de dosis, un efecto acumulativo de respuesta o una interacción, en base a los datos toxicológicos existentes.

- Las incertidumbres de **Nivel 0 a 1** estarían relacionadas con la falta de datos en lo que respecta a la mezcla de componentes o a las sustancias químicas individualmente del Grupo de Sustancias a evaluar.

- En los **Niveles 1 a 2**, las incertidumbres estarían relacionadas con los datos sobre las analogías en la toxicidad (ej: Organos diana,..).

- En el caso del **Nivel 3** las incertidumbres se relacionarían con los datos disponibles en torno a los MOA y MEA para cada una de las sustancias químicas en el Grupo a Evaluar y la disponibilidad de *Modelos Toxicocinéticos/Toxicodinámicos con Base Fisiológica* (PB-TK-TD).

Para la caracterización del riesgo, las incertidumbres son, por definición, una combinación de las incertidumbres halladas en la exposición y en la caracterización del peligro. Además en cada nivel tendremos que tener en cuenta:

NIVEL 0. Se realizan estimaciones del peligro y exposición en base a supuestos asumidos, teniendo en cuenta el Principio de Cautela o una estimación de Riesgo Semicuantitativa. Las incertidumbres se pueden definir cualitativamente.

NIVEL 1. En este nivel se pueden contemplar posibles escenarios en base a exposiciones con datos analíticos limitados y una evaluación de riesgo basada en el supuesto del efecto acumulativo de dosis. En este caso, el análisis de incertidumbre puede ser semi-cuantitativo con un rango indicativo para incertidumbres cuantificables.

NIVEL 2. Las estimaciones de riesgo se realizan en base a un Índice de Peligrosidad donde se conoce el MOA de las sustancias químicas por separado de un grupo de evaluación. El ejemplo de un análisis de nivel 2 sería un evaluación de la exposición determinística basada en el consumo de alimentos conjuntamente con datos sobre la presencia estas sustancias químicas por separado en los alimentos y una caracterización del peligro basada en el BDML (*Benchmark Dose Limit*) para las sustancias químicas por separado en base a su MOA en el grupo de evaluación. Las estimaciones de riesgo utilizarían el Índice de Peligrosidad asumiendo la acumulación de la dosis. En este caso, se podrían evaluar puntualmente las incertidumbres detectadas.

NIVEL 3. Estimaciones del riesgo basadas en modelos PB-TK-TD y a una exposición estimada probabilísticamente. En este caso, las incertidumbres pueden ser evaluadas de forma cuantitativa.

En general, el análisis de las incertidumbres permite:

1. La **identificación de las fuentes y la magnitud de la incertidumbre** de manera escalonada (cualitativo, semi-cuantitativo o probabilístico).

2. La oportunidad de **identificar vacíos de información**, además de los puntos fuertes y las limitaciones de la evaluación.

3. **Identificación las necesidades de Investigación** a acometer en un futuro.

USO PRÁCTICO DE ESTA METODOLOGÍA

El Panel PPR de EFSA ha realizado un ejercicio práctico con esta metodología, evaluando para ello el grupo Triazol de fungicidas.

Este mismo Panel, ha propuesto una metodología general para establecer los CAGs para pesticidas, para lo cual asumen la siguiente máxima: ***Son miembros de un mismo CAG cuando causan un mismo efecto toxicológico en un mismo órgano o sistema de órganos, aún cuando los mecanismos por los que generan estos efectos no sean lo suficientemente conocidos.*** En el caso de que se conozca el modo/mecanismos de acción, esta información puede ayudar a afinar más la definición del CAGs.

Además ha definido dos CAGs de pesticidas que afectan al sistema nervioso y al tiroides respectivamente y está investigando los diferentes modos de acción para la asunción del efecto acumulativo de los mismos (resultados disponibles al final del 2013).

Por su parte el Panel CONTAM, ha utilizado el criterio acumulativo, tanto para la mezcla de componentes como para los componentes individualmente, en concreto, se ha utilizado el criterio de mezcla de componentes para los hidrocarburos saturados de aceites minerales y para los hexabromociclododecanos (un tipo de BFR -Retardantes de llama bromados-).

OBJETIVOS IDENTIFICADOS POR LA EFSA

Esta metodología y terminología definida para la Evaluación de Riesgo de múltiples sustancias químicas para la Salud Humana, debería ser aplicada en Salud Animal y en la evaluación de Riesgos Medioambientales.

Por otro lado, debería sentar un precedente para la futura evaluación de múltiples sustancias químicas en combinación con otros riesgos concurrentes (Riesgos Biológicos, Riesgos Físicos,…).

RECOMENDACIONES

La EFSA recomienda que:

- Los **mandatos para la realización de Evaluaciones de Riesgo se realicen priorizando los compuestos químicos a evaluar**, en función de la exposición y del peligro.
- **Recopilar datos sobre la presencia de múltiples productos químicos** definidos como prioritarios en muestras individuales de alimentos.
- **Desarrollar casos de estudio/ formación conjuntos para comparar los métodos deterministas vs probabilísticos** y metodologías destinados a la exposición múltiple de los productos químicos prioritarios.
- **Elaborar un documento orientativo para el análisis de incertidumbres**, tanto en la caracterización del peligro como en la caracterización del riesgo de múltiples sustancias químicas combinadas.

ACCIONES FUTURAS A REALIZAR:

- **Investigar las bases científicas de los criterios de mezcla de los componentes y de componentes por separado**, utilizando para ello los modos de actuación.

- **Obtener mayor información sobre los modos y mecanismos de actuación**, ya que dichos datos no existen para la mayoría de los principios activos (plaguicidas) y los contaminantes. Esta información puede ser extraída de estudios toxicológicos así como de metodologías predictivas o alternativas.

- **Recopilar datos toxicocinéticos y toxicodinámicos para múltiples productos químicos** prioritarios en seres humanos y las principales especies animales experimentales, con el objetivo de mejorar en la definición de los GAC/AGs.

DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA

- European Food Safety Authority, 2013. International Framework Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals. EFSA Journal 2013;11(7):3313. [69 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2013.3313.

¿Quieres consultar más información sobre Evaluación de Riesgos?

http://www.elika.net/es/riesgos_alimentarios_main.asp