

ANEXO TÉCNICO

CÁLCULO DE DOSIS DE REFERENCIA CON BASE EN ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS PUBLICADOS Y REVISADOS POR PARES.

El análisis de riesgos es una herramienta de toma de decisiones que involucra las etapas que se muestran a continuación:

- Evaluación del riesgo para receptores del ecosistema y el análisis comparativo de los mismos.
- Gestión del riesgo.
- Comunicación del riesgo.

La evaluación de riesgos involucra el uso de información generada con base en la ciencia, es decir datos y observaciones basados en experimentación revisada por pares o con carácter oficial que permitan definir cuales efectos deletéreos que se pueden presentar en una población objetivo o receptor sensible luego de que se exponga a determinadas cantidades de agentes tóxicos contaminantes, así como la magnitud de sus consecuencias.

Así las cosas, en la etapa de evaluación del riesgo en el marco del análisis de riesgos, se hace necesario tener un patrón o criterio contra el cual comparar, llámese este Índice Genérico Basado en Riesgo (IGBR) Screening Level (SL) o valore de referencia en una connotación más general.

Usualmente estos IGBR se encuentran publicados por autoridades ambientales de orden internacional tales como US EPA y se toman como referencia, sin embargo, a veces se pueden presentar situaciones en que no se encuentran los IGBR para sustancias no tan comunes en el contexto de la realidad de contaminación de los países de referencia.

En estos casos, se puede hacer uso de las herramientas técnicas toxicológicas para establecer este IGBR, para lo cual se deben tener en cuenta ciertas cuestiones de importancia tales como el modelo conceptual y las vías de exposición, situación extensible a todo el análisis de riesgo.

✓ **Modelo conceptual**

La elaboración de un modelo conceptual de la relación entre el receptor y los diferentes componentes medioambientales facilita la comprensión del problema a abordar.

Al recrear en un diagrama con un nivel de abstracción suficiente que permita simplificar las relaciones de los conceptos del problema, se puede por un lado identificar cada uno de los componentes del escenario de exposición y por el otro, al contemplar de manera global el problema se puede incluir variables no consideradas hasta el momento, pero importantes o excluir variables que no tienen un impacto significativo sobre la resolución del problema abordado.

Para este caso particular se debe mostrar las condiciones ambientales y mecanismos de transporte involucrados en la liberación eventual de los compuestos de interés y contaminación posterior de diferentes matrices, además de considerar en correspondencia con sus características fisicoquímicas, cuáles son las vías de exposición predominantes para un receptor particular.

✓ Vías de exposición

Se define la exposición, En el contexto toxicológico, como el contacto de una sustancia química con los límites exteriores del cuerpo y en ese sentido, depende de las propiedades físicas y químicas de la sustancia que esta se absorba o no y en qué medida.

Dentro de las vías de exposición, se tienen las vías mayoritarias entendidas como las más comunes o extensas en función de su interacción con los componentes medioambientales y sus posibles contaminantes, estas son la vía oral o digestiva, la vía inhalatoria y la vía dérmica.

Aunque básicamente el mecanismo de transporte del agente toxico o xenobiótico es el mismo en el entendimiento de que este se da por la migración de estas sustancias a través de la membrana celular en función, generalmente, de un gradiente de concentración, hay variables propias de cada vía que hacen que unas sean más eficientes que otras.

En este orden de ideas, entonces es fundamental conocer en extenso cual va a ser el comportamiento probable de los contaminantes y como podría entrar al organismo receptor más sensible usado en el contexto del ecosistema urbano.

✓ Estudios toxicológicos

Para un gran número de sustancias químicas tanto de origen antropogénico como de origen natural, se han realizado estudios toxicológicos, los cuales han sido publicados en ambientes científicos, revisado por pares y tomado como punto de partida para la derivación de dosis de referencia toxicológica.

Es importante resaltar en este punto que para los fines de este anexo técnico se hará únicamente alusión a los efectos sistémicos de la toxicidad de las sustancias de interés, mas no se hará alusión a los efectos cancerígenos ya que es evidente que si la sustancia ha sido catalogada como cancerígena, inexorablemente esta clasificación se hizo sobre estudios toxicológicos publicados y usados para establecer un riesgo objetivo y el consecuente IGBR.

A continuación, se hace referencia a algunos conceptos toxicológicos para enmarcar el actuar del usuario en la estimación o cálculo de RfD o RfC en los casos en los que esta autoridad ambiental lo considere pertinente.

- **THQ (Target Hazard Quotient)** o coeficiente de peligrosidad está definido como la relación o cociente entre la exposición potencial a una sustancia y el nivel al cual se considera que no hay efectos adversos, así entonces, un THQ mayor que uno se puede interpretar como una posibilidad aumentada en la presentación de un efecto adverso determinado, mientras que un THQ menor que uno implica un escenario de protección del receptor expuesto a la misma sustancia.

- **TR (Target Risk)** o riesgo objetivo es una medida que permite estimar la dosis asociada con un nivel de riesgo específico, por ejemplo, un TR de 1×10^{-6} significa que, a ese nivel, se incrementa un caso de cáncer entre un millón por exposición a una determinada sustancia a lo largo de toda la vida. Para algunas sustancias o por decisión de la autoridad competente, en ocasiones no se maneja un riesgo objetivo de uno en un millón sino de uno en cien mil o en diez mil.

- **RfDo (Oral Reference Dose)** o Dosis de Referencia Oral se entiende como un punto de referencia indicador de efectos potenciales para la salud por exposición a una sustancia determinada, de manera general una dosis inferior al RfD no es plausible asociarla a efectos adversos para la salud, en caso contrario donde la dosis excede el RfD, la probabilidad de que se presenten efectos adversos aumenta, no obstante, este caso no debe tener un pronunciamiento categórico prohibitivo, por tal razón se habla de riesgo aceptable o riesgo no aceptable.

- **RfC (Reference Concentration)** o concentración de referencia es la cantidad de una sustancia expresada en mg/m³ de aire homologa de la dosis de referencia aguda o RfD y se entiende como un punto de referencia indicador de efectos potenciales para la salud por exposición a una sustancia determinada a través de la vía inhalatoria, de manera general una dosis inferior al RfC no es plausible asociarla a efectos adversos para la salud, en caso contrario donde la dosis excede el RfC, la probabilidad de que se presenten efectos adversos aumenta, no obstante este caso no debe tener un pronunciamiento categórico prohibitivo, por tal razón se habla de riesgo aceptable o riesgo no aceptable.

Con base en lo anterior, es plausible que algunas de las sustancias medidas en campo no cuenten con un IGBR establecido por alguna entidad de referencia y el usuario se vea abocado a calcular el mismo, para lo cual se recomienda desde el punto de vista técnico, seguir los siguientes pasos.

Retrocálculo para estimación de dosis de referencia

1. Evaluar y concluir sobre cuál es la vía de exposición que va a tener el receptor expuesto en el escenario, de esta manera se identifica si la vía de exposición es oral, dérmica o inhalatoria.
2. Una vez identificada la vía de exposición, hacer una búsqueda sistemática de estudios de base toxicológica donde se usen modelos de exposición ya sea animal o humano, donde se concluya cual es la Dosis a la cual no se encontró un efecto o la dosis a la cual no se encuentra un efecto adverso. (NOEL o NOAEL). **(tipo de estudio más deseable)**

A continuación, se muestra en un cuadro las entidades y organismos en los cuales se puede hacer la búsqueda de la información.

OMS	Organización Mundial de la Salud	HEAST	Health Effects Assessment Summary Tables
EPA	Environmental Protection Agency	PPRTV	Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund
AEMA	Agencia Europea del Medio Ambiente	IRIS	Integrated Risk Information System
CICADS	Concise International Chemical Assessment Documents	OPP	Office of Pesticide Programs
EHC	Environmental Health Criteria	CDC	Centers for Disease Control and Prevention
HSG	Health Safety Guides	ASTDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
IPCS	International Programme on Chemical Safety	CTE	Centro Temático Europeo
IARC	International Agency on Research in Cancer	CNR	Centro de Referencia Nacional
JMPR	Joint Meeting for Pesticide Residues	PFN	Puntos Focales Nacionales
JECFA	Joint Meeting for Food Additives		

3. En caso de que los estudios evaluados no sean lo suficientemente sensibles, identificar la dosis más baja a la que se encuentra un efecto o la dosis más baja a la que se encuentra un efecto adverso (LOEL o LOAEL). **(tipo de estudio menos sensible)**
4. Es importante tener en cuenta que el NOAEL, NOEL, LOEL o LOAEL deben corresponder a la vía de exposición que se pretende extrapolar, es decir, si se requiere determinar un IGBR por exposición vía oral a la sustancia X, el estudio a contemplar como base de cálculo debe tener conclusiones basadas en exposición vía oral.
5. Los estudios para tener en cuenta para la derivación de una dosis de referencia deben ser estudios crónicos.

A continuación, se muestra a manera de ejemplo el paso a paso para la estimación de un RfD para la sustancia **TELODRIN**:

La base del estudio toxicológico usado para la derivación del RfD del **TELODRIN** fue encontrada en línea en la revista científica **Toxicology and Applied Pharmacology**¹ llamado *Toxicity of telodrin* (es de gran importancia notar que para cada sustancia de interés se debe realizar la búsqueda de literatura científica en fuentes confiables y asegurar la trazabilidad de dicha información a la autoridad ambiental).

Según el citado estudio, la exposición a **TELODRIN** en el modelo de experimentación Perro Scottish Terrier presenta una dosis a la cual no se presenta un efecto adverso NOAEL de 0.025mg/kg de peso corporal por administración vía oral por alimentación con sonda.

Partiendo del NOAEL calculado para modelo perro, se debe aplicar factores de seguridad para la extrapolación de especie canina a especie humana y luego de especie humana a población general. Estos factores de seguridad tienen una base toxicodinámica y toxicocinética y por convención internacional se han aproximado a un valor de 10.

Así las cosas:

$$NOAEL \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{10} = RfD$$

Donde

NOAEL es el valor de referencia toxicológica encontrado en literatura

$$\frac{1}{10} = \text{Factor de seguridad para extrapolación de perro a humano}$$

$$\frac{1}{10} = \text{Factor de seguridad para extrapolación de humano a población general}$$

$$\text{Reemplazando en la ecuación } NOAEL \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{10} = RfD$$

¹ Alastair N. Worden,
Toxicity of telodrin,
Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 14, Issue 3, 1969, Pages 556-573, ISSN 0041-008X,
[https://doi.org/10.1016/0041-008X\(69\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0041-008X(69)90015-5).
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X69900155>)

$$0.025 \frac{mg}{kg - pc} \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{10} = 2.5E^{-4} \frac{mg}{kg - pc}$$

Obteniendo entonces que el RfD para **TELODRIN** para humanos, derivado de un estudio toxicológico en modelo animal es de $2.5E^{-04}$ mg/kg-pc.

Una vez definida la variable toxicológica rectora de la estimación del IGBR, se hace el siguiente análisis.

Para la definición de un escenario de exposición a determinada sustancia se puede empezar por describir que es lo que sucede en dicho escenario. Es decir, luego de la exposición bajo ciertas condiciones a un contaminante presente en el suelo se da una dosis o cantidad de esa sustancia absorbida por el receptor.

Si la exposición es crónica, se entraría a definir cuál es la dosis crónica recibida por el receptor, la cual estaría definida como una función de la concentración del contaminante en el medio (**C**) al que el receptor se expone a una tasa de ingreso por alguna de las vías de exposición por día (**IR**) un número de días al año (**EF**) a lo largo de toda su vida (**ED**) en relación con su peso corporal (**BW**) y del número de días que dura la exposición total (**AT**).

El algoritmo que define entonces esta descripción sería el siguiente:

$$CDI = \frac{C * IR * EF * ED}{BW * AT}$$

Donde:

- CDI: Chronic Daily Intake o dosis crónica del contaminante (mg/kg-día)
- C o IGBR: Concentración del contaminante en la matriz medioambiental (mg/kg)
- IR: Ingestion rate o tasa de ingestión o ingreso al organismo (g/día para vía oral)
- EF: Exposure Frequency o frecuencia de la exposición (días/año).
- ED: Exposure Duration o duración de la exposición (años).
- BW: Body Weight o peso corporal (kg)
- AT: Average Time o tiempo promedio es el número de días que dura la exposición a lo largo de la vida y es el producto de $ED * 365$ (días).²

Otra definición para involucrar dentro de la mecánica de la evaluación de riesgo es el concepto de riesgo mismo; este se define como una probabilidad de que un evento o desenlace adverso ocurra por exposición a una sustancia, usualmente, para efecto cáncer, se expresa en número de casos por cada millón de habitantes y para efecto diferente a cáncer, como el cociente objetivo del peligro que dependiendo de si es mayor o menor que la unidad, el riesgo aumenta o disminuye.

² para propósitos de análisis dimensional, en ocasiones, dependiendo de las unidades de concentración se hace necesario hacer conversiones de unidades de manera que el CDI siempre tenga unidades de mg/kg-día.

Para ejemplo de la muestra de cálculo, se considera el riesgo como el producto del factor de pendiente para cáncer y la dosis recibida así:

$$Riesgo = CDI * RfD^{-1}$$

Donde RfD es Dosis de Referencia y tiene unidades de mg/kg-día

Para el caso de riesgo por exposición a sustancias no cancerígenas

- **Deducción de la ecuación para el cálculo del riesgo por exposición a sustancias no cancerígenas.**

Para el caso específico del cálculo de riesgo no cancerígeno, el riesgo se calcularía como se muestra a continuación.

Si

$$Riesgo = CDI * RfD^{-1}$$

y

$$CDI = \frac{C * IR * EF * ED}{BW * AT}$$

Entonces

$$Riesgo = \frac{C * IR * EF * ED}{BW * AT} * RfD^{-1}$$

O lo que es lo mismo

$$\frac{Riesgo * BW * AT}{RfD^{-1} * IR * EF * ED} = C \text{ o IGBR}$$

Ahora bien, aplicando la ecuación anterior al caso del **TELODRIN**, se obtiene

$$\frac{1 * 65kg * 9490 \text{ dias}}{\left(2.5E^{-4} \frac{mg}{kg * dia}\right)^{-1} * 100 \frac{mg}{dia} * 350 \frac{dias}{año} * 26 \text{ años}} = C \text{ o IGBR}$$

Dando como resultado

$$IGBR = 1.7E^{-4} \frac{mg}{kg}$$