

EVALUACION DEL RIESGO DE CONTAMINANTES DE ALIMENTOS Y DEL MEDIO AMBIENTE

Gaston Vettorazzi

“Valoración del riesgo. Administración del riesgo. Actualmente se tiende a separar el concepto de riesgo en dos partes. La valoración del riesgo - estimación de la asociación entre la exposición a una sustancia y la incidencia de alguna enfermedad - es presumiblemente competencia del científico. La administración del riesgo es el proceso de decidir lo que hacer con el riesgo, una vez éste ha sido determinado. Este proceso abarca muchas disciplinas. Cuando el riesgo afecta a la salud humana o al medio ambiente, el trabajo termina usualmente por realizarse desde la mesa del despacho de un político.” (David Durenberger).

PREAMBULO

Según se ha ido incrementando la popularidad de los términos “valoración del riesgo” y “administración del riesgo”, han proliferado las interpretaciones acerca de su significado. Es por tanto importante dar, desde un principio, una idea general acerca del concepto de cada término.

Valoración del riesgo: Por una parte, el término se usa para compaginar todas las funciones sociales relacionadas con el riesgo, desde el poner de manifiesto la existencia del mismo, hasta la implantación de medidas para reducirlo. Por otra parte, el término ha estado restringido a extrapolar cuantitativamente el riesgo de cáncer en el ser humano a partir de estudios toxicológicos realizados con animales. Generalmente, el término puede describirse como el proceso a partir del cual se determinan las consecuencias adversas que pueden resultar del uso de una tecnología o de cualquier otra

acción. La valoración del riesgo incluye típicamente: (1) una estimación de la probabilidad de que acontezca el peligro; (2) una determinación de los tipos de peligro que se plantean; y (3) una estimación del número de personas o cosas que pueden estar probablemente expuestas al peligro, y el número probable de ellas que sufrirán consecuencias adversas.

Cuando se define de esta manera, la valoración del riesgo puede utilizarse para distintos fines: a) establecer prioridades para una valoración complementaria del riesgo o para realizar investigación; b) informar al público sobre el riesgo; y c), como parte del proceso de regulación, decidir qué riesgo debe ser regulado y cuáles deben ser las normas de regulación. La determinación de las acciones que deben tomarse para controlar un riesgo caen ya fuera del concepto de "valoración del riesgo" y nos llevan hasta el de "administración del riesgo".

Administración del riesgo: El término compagina todas las actividades cuyas acciones tienen realmente un protagonismo directo sobre el riesgo. Primeramente, está la toma de una decisión sobre si son necesarias algunas acciones, y si es así, de que naturaleza deben ser tales acciones. Esta decisión debe estar basada no sólo en la medida del riesgo, sino también en enjuiciar la aceptabilidad de ese riesgo, un enjuiciamiento éste, de gran valor personal y social.

Además, la administración del riesgo incluye el llevar a cabo una serie de acciones dirigidas a evaluar sus efectos.

En resumen, las decisiones sobre la administración del riesgo están siempre basadas en algún tipo de valoración del riesgo, aunque ésta puede no ser más que una decisión que asume el administrador sobre la seriedad del riesgo.

INTRODUCCION

La valoración del riesgo es normalmente la primera etapa en la administración del riesgo, y los procedimientos utilizados están dirigidos a identificar efectos adversos, establecer los criterios de administración y fijar límites legales de exposición. Así, los procedimientos son a menudo instrumentos administrativos legales, sujetos a prácticas y prerrogativas nacionales. Sin embargo, hay un amplio acuerdo internacional sobre los

ensayos de toxicidad utilizados, estando descritos los fundamentos de los mismos. En toda valoración del riesgo, es esencial que se mantengan las bases científicas - toxicológicas y ecotoxicológicas - evitando su suplantación por procedimientos puramente administrativos.

Es de considerable importancia que los datos obtenidos en las pruebas de laboratorio sean fiables, ya que ellos son el centro de la valoración del riesgo. Mientras que la obtención de datos fiables no dará necesariamente como resultado una buena valoración del riesgo, debido a las distintas variables implicadas en el proceso, es sin embargo cierto que la utilización de datos malos, pobres o inadecuados, nunca producirá una buena evaluación.

Cuando se trabaja con los términos riesgo y peligro, es esencial definirlos. Ambos son utilizados a menudo como sinónimos, o inconsistentemente, para poner de manifiesto una posibilidad o una probabilidad. Para obtener uniformidad de uso entre los componentes de la Organización Mundial de la Salud, responsables de la salud medioambiental, estos términos y algunos relacionados con los mismos, son definidos como:

Riesgo (Risk).- Una probabilidad cuantitativa de que se produzca un efecto adverso sobre la salud de un individuo después de que éste haya estado expuesto a una "cantidad" específica de un peligro.

Peligro (Hazard).- Una posible fuente de riesgo; un término cualitativo que expresa la potencialidad de que un agente medioambiental pueda dañar la salud.

Estimación del Riesgo.- La cuantificación de la relación dosis-efecto y dosis-respuesta para un agente medioambiental dado, informando acerca de la probabilidad y naturaleza de los efectos que sobre la salud tiene la exposición al agente en un sentido científico general.

Identificación del Peligro.- La identificación del agente medioambiental problema, sus efectos adversos, poblaciones objetivo y condiciones de exposición.

Valoración de la Exposición.- La cuantificación de la cantidad de exposición para la valoración del peligro para un individuo o un grupo.

Caracterización del Riesgo.- El resultado de la "identificación del peligro" y de la "estimación del riesgo", aplicado a un compuesto químico (considerado como peligro) que es utilizado de forma específica o que se encuentra en el medio ambiente. La caracterización del riesgo requiere por

tanto datos cuantitativos sobre la exposición humana en una situación específica. El resultado final es una valoración cuantitativa acerca de la proporción de individuos afectados en una población objetivo.

Valoración del Riesgo.- Una combinación de las cuatro etapas: *Identificación del Peligro - Estimación del Riesgo - Valoración de la Exposición - Caracterización del Riesgo.*

Evaluación del Riesgo.- La comparación de los riesgos calculados para la exposición al agente medioambiental, o del impacto de dicha exposición sobre la salud pública, con los riesgos causados por otros agentes o factores sociales y los beneficios asociados con el agente. Esto puede conducir a la toma de una decisión sobre el “riesgo aceptable”.

Expuesto o no-Expuesto.- Términos cualitativos que definen la existencia o la ausencia de exposición al peligro en un entorno de individuos.

Exposición o Dosis.- Términos cuantitativos que definen la cantidad de un agente medioambiental que ha alcanzado al individuo (dosis externa) o que ha sido absorbida por el individuo (dosis interna, dosis absorbida).

PERCEPCION DEL RIESGO

La existencia de riesgos para la salud ha sido una parte integral de la vida desde que empezó la evolución, aunque recientemente, las disposiciones hacia el riesgo y la aceptación del mismo han experimentado grandes cambios. En el proceso evolutivo los organismos han tenido que ajustarse y adaptarse a sustancias tóxicas exógenas y endógenas con objeto de sobrevivir. La raza humana se ha adaptado a través de una selección natural y procesos fisiológicos, y también culturalmente mediante “tabues” y hábitos dietéticos diseñados para evitar o minimizar la exposición. El ajuste de la conciencia social incluye hoy en día la regulación a través de la ley de actividades susceptibles de producir riesgos. Los riesgos no son ya considerados como inevitables.

Un evento significativo en la percepción pública del riesgo químico ha sido el rápido crecimiento de los movimientos de protección medioambiental, los cuales consideran a los productos químicos como una de las principales amenazas para el genero humano. Las preocupaciones medioambientales se extienden más allá de la contaminación química del aire, suelo y agua, para

abarcar plantas de energía nuclear, ruidos en el entorno urbano, instalación de industrias, principalmente de industrias químicas, así como la destrucción de la capa de ozono. Los plaguicidas reciben una atención especial, junto con otras sustancias químicas que son persistentes en el entorno medioambiental, como es el caso de los compuestos organoclorados, y de compuestos que amenazan el medio ambiente, como los clorofluorocarbonos. La preocupación pública por la salud humana y medioambiental ha sido resaltada por distintos sucesos relacionados con la contaminación, tales como los de Italia (Seveso/dioxina), Japón (Minamata Bay/Mercurio), Inglaterra (Londres/Smog), USA (Michigan) y Taiwan [bifenilos polibromados (PBBs)], así como por incendios en almacenes de productos químicos en Suiza, Australia, e Inglaterra, los cuales contaminaron distintas redes fluviales. Estos incidentes han contribuido a forzar la imposición de controles sobre los productos químicos que se consideran potencialmente tóxicos. Al conocimiento de las amenazas medioambientales siguió la constatación de los peligros de los efectos retardados sobre la salud humana, tales como cáncer o enfermedades genéticas, producidos por la exposición a compuestos tóxicos durante largos períodos de tiempo a bajas concentraciones.

La valoración del riesgo químico es un factor crucial para asegurar la salud humana y medioambiental. En muchos países la valoración del riesgo se lleva a cabo para todos los productos químicos producidos o importados, así como para los desarrollos industriales (valoración del impacto industrial), para asegurar que no tendrán efectos adversos para la salud.

COMPONENTES DE LA VALORACION DEL RIESGO

La valoración del riesgo no es algo nuevo. Ha estado en la mente de las empresas aseguradoras durante siglos, prácticamente, desde que se empezaron a valorar los riesgos de naufragios y pérdidas de cargamento en los primitivos transportes marítimos. Estas valoraciones eran relativamente sencillas, debido a que estaban directamente relacionadas con un gran número de datos reales (en el último siglo los naufragios eran algo común). Los seguros de vida se desarrollaron igualmente sobre las bases de las experiencias de los aseguradores. El ritmo creciente del desarrollo de técnicas estadísticas, cada vez más sofisticadas, sobre la valoración del riesgo para la predicción de fallos, implica un aumento de la fiabilidad de los aviones y distintos

componentes mecánicos. La valoración del riesgo es un proceso ampliamente aplicado en el cálculo de las bonificaciones en los seguros.

El término valoración del riesgo, tal como es utilizado en este trabajo, comprende la identificación de un posible efecto no deseado (peligro), la probabilidad de que ocurra y la magnitud de estos efectos (estimación del riesgo), la valoración cuantitativa de la exposición al mismo y, finalmente, la caracterización del riesgo, lo cual supone una cuantificación acerca de los efectos y de la proporción de la población que se verá afectada. La valoración del riesgo es un proceso científico que precede a la evaluación del riesgo, a la administración del riesgo y a las medidas de control.

La identificación de un peligro puede ser predictiva o real. Si es real, el siguiente paso es la observación de efectos adversos sobre los seres humanos y otros organismos vivos o sobre el medio ambiente, o la detección por controles medioambientales de la contaminación debida al producto tóxico. Los procesos que conducen a la identificación de un peligro han avanzado rápidamente debido al desarrollo experimentado en el conocimiento de las distintas vías por las que los productos químicos pueden afectar negativamente a la salud. Esto ha llevado, a lo largo y ancho del mundo, a que los productos químicos sean comprobados cuidadosamente antes de llevar a cabo su producción y venta. Sin embargo, la atención se ha centrado, en gran parte, en los nuevos productos y se ha hecho más bien poco respecto al control sistemático de las decenas de miles de productos químicos ya en uso, a menos que existan importantes indicios de sospecha.

En muchos países se han introducido planes con objeto de dar a conocer distintas informaciones sobre las características de los nuevos productos. Estas informaciones contienen normalmente datos de interés específicos para la salud y el medioambiente, así como datos correspondientes a determinadas propiedades físicas y químicas, todos ellos emanados de los ensayos realizados en el laboratorio.

La predicción de no existencia de riesgo significativo en relación a un compuesto, no elimina la necesidad de continuar la vigilancia. Para aquellos compuestos químicos de uso común, o para aquellos presentes en el medioambiente, es aún necesario, incluso en aquellos casos en los que la seguridad parece cierta, un control acerca de los posibles peligros de los mismos para la salud. La epidemiología es una forma de relacionar la exposición a los compuestos químicos con los efectos adversos, aunque ésta

no ha sido todavía completamente utilizada en los estudios acerca de los efectos de productos químicos específicos sobre poblaciones generales. El diagnóstico clínico y la observación juegan también un importante papel, ya que han sido los que, frecuentemente, han levantado la primera sospecha de que un determinado compuesto químico es la causa de una enfermedad. Con objeto de establecer objetivamente la existencia de un peligro en relación a un determinado producto químico, el diagnóstico realizado sobre un individuo en particular, necesita el complemento de controles y estudios epidemiológicos de grupos de población expuestos al mismo producto químico.

VALORACION DE LA EXPOSICION

La valoración de la exposición a un determinado compuesto químico puede ser predictiva o real. En la etapa de premanufacturación, o de premercado, esta valoración es predictiva, aún cuando, a veces, se puede disponer de datos sobre sustancias químicas similares. La valoración predictiva de la exposición a compuestos que se dispersan ampliamente en el medioambiente puede presentar algunas dificultades. Sin embargo, se pueden hacer ciertas estimaciones a partir del comportamiento medioambiental de sustancias que presentan características químicas similares, de los datos obtenidos en el laboratorio sobre las propiedades físicas y químicas del compuesto, y mediante el uso de modelos matemáticos de la distribución y destino final del compuesto en los compartimentos medioambientales.

La valoración de la exposición en las etapas postmercado se realiza normalmente para aquellos compuestos y formulaciones que se utilizan en los productos de consumo, o para aditivos alimentarios químicos, residuos o impurezas. En estos casos el medio ambiente no es una vía importante de exposición. Serán las cantidades ingeridas y los hábitos de los individuos y poblaciones las que fundamentalmente determinarán la exposición. La exposición puede estimarse analizando el estilo de vida y los hábitos alimentarios a través de, por ejemplo, el análisis de la "cesta de la compra", o través de controles biológicos de los tejidos o fluidos del cuerpo humano.

La valoración de la exposición a aquellos compuestos que han entrado y se han dispersado en los compartimentos medioambientales requiere, normalmente, una combinación de controles medioambientales y modelos matemáticos. Este tipo de valoraciones necesita técnicas analíticas muy

sofisticadas y deben realizarse únicamente después de una detallada revisión del problema. Para productos contaminantes significativos pueden ser necesarios dos tipos de valoraciones, una local y otra general. En todo caso, para definir la procedencia de un contaminante, es esencial establecer su localización, los niveles presentes en el medio, la evolución con el tiempo y la variabilidad de la exposición. Estos datos, junto con la información acerca de los efectos sobre la salud humana y medioambiental, contribuyen a la caracterización del riesgo y a la valoración global del mismo en relación a la salud.

CARACTERIZACION DEL RIESGO

Una vez identificado un peligro, debe procederse al examen cuidadoso de su naturaleza, magnitud y probabilidad de existencia de efectos adversos, poblaciones objetivo y exposición. Las condiciones de exposición deben definirse en términos de concentraciones, distribución en compartimentos medioambientales, tendencias y grupos de poblaciones objetivo. Estos datos se unen posteriormente a las relaciones de toxicidad dosis-efecto y dosis-respuesta (grupos), con el fin de relacionar la exposición predictiva o real con los efectos y la probabilidad de que éstos ocurran. La estimación de las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta, y la valoración de la exposición, son, a menudo, difíciles de realizar. Incluso para aquellos casos en los que existen vías de exposición medioambientales directas y relativamente simples, la estimación de la medida de exposición puede presentar ciertos problemas. La valoración de la exposición relacionada con el uso intencionado o con el vertido accidental de un producto químico, presenta una problemática distinta a aquella relacionada con los productos químicos que se encuentran ampliamente dispersos en el medio ambiente. Cuando se trata del uso intencionado de un producto, la valoración puede sustentarse en: lugares esperados de aparición, niveles de producción, costumbres de utilización y cantidades; todo ello complementado con datos de propiedades físicas y químicas del producto en cuestión. Para productos químicos que se encuentran ampliamente dispersos, es normalmente difícil establecer la procedencia y distribución detallada de los mismos en los compartimentos medioambientales. Los distintos pasos pueden resumirse en:

Identificación del Peligro

Identificación de un producto químico y sus propiedades peligrosas inherentes, a través del conocimiento de:

- Propiedades físicas y químicas
- Toxicidad
- Ecotoxicidad
- Persistencia en el medioambiente
- Bioacumulación
- Movilidad medioambiental y destino final

Estimación del Riesgo

Cuantificación de las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta, el tipo de efectos adversos, su reversibilidad o irreversibilidad, dosis umbral y nivel de efectos no adversos, mediante la utilización de datos procedentes de:

- animales de laboratorio (*in vivo*)
- estudios *in vitro*
- organismos vivos del medio ambiente bajo condiciones de laboratorio
- estudios de campo

Valoración de la Exposición

Cuantificación de la exposición a una sustancia para determinados objetivos o sistemas objetivo, tal como poblaciones humanas, especies medioambientales y/o ecosistemas, basándose en:

- Concentraciones medioambientales
- distribución medioambiental, vías y destino final
- ambientes receptores, compartimentos y poblaciones objetivo

Caracterización del Riesgo

Probabilidad de que un producto cause efectos adversos como consecuencia de una producción específica, uso y emisión en el ambiente, mediante la utilización de datos acerca de:

- exposición (intensidad, frecuencia y duración)
- rutas de exposición
- toxicidad y ecotoxicidad

concluyendo con el establecimiento de una relación cuantitativa entre la exposición al producto y la proporción de población a la que probablemente afectará el mismo.

PROCESO DE VALORACION DEL RIESGO

La valoración predictiva del riesgo para los seres humanos está generalmente basada en datos de toxicidad obtenidos a partir de animales de experimentación. Los datos humanos serían obviamente los más relevantes, no obstante, a excepción de algunos efectos dérmicos, para ensayos de agentes terapéuticos, no existe información experimental disponible en este sentido. Sin embargo, donde ya haya existido exposición humana a productos de características similares al que está siendo objeto de estudio, es posible que existan datos clínicos y epidemiológicos que pueden suponer una inestimable ayuda.

Aunque los ensayos de toxicidad en animales se usan para predecir riesgos para la salud de los humanos, éstos no proporcionan la absoluta seguridad de que no existe un riesgo significativo para la salud del hombre. Los ensayos de toxicidad aguda en animales son útiles para predecir efectos similares y dosis tóxicas para el hombre, aunque lógicamente, la situación es más complicada para los efectos de exposiciones de larga duración. Los ensayos de toxicidad crónica en animales se usan para establecer niveles “seguros” en relación a la exposición humana a largo plazo. Sin embargo, la extrapolación de estos efectos crónicos desde animales de laboratorio a los seres humanos depende de muchos factores, tales como: especie de ensayo, vías de administración, número y rango de dosis, diseño detallado del procedimiento del ensayo, y diferencias y analogías metabólicas.

Hoy en día, es difícil de poner en práctica, debido al coste y a los recursos implicados, el ensayo de productos químicos en relación a cualquier posible efecto tóxico que presenten, y se suelen utilizar estrategias de ensayo. Por ejemplo, muchos países usan estrategias secuenciadas con etapas relacionadas con las cantidades producidas, las pautas de uso del producto,

propiedades tóxicas y ecotóxicas, el tipo de exposición humana y las poblaciones expuestas.

Debido a que los datos de toxicidad animal son la base para la valoración del riesgo, los ensayos que normalmente suelen utilizarse merecen una breve descripción. Estos pueden desglosarse en las siguientes categorías:

- exposición aguda
- efectos locales sobre piel y ojos
- sensibilización alérgica
- exposición subcrónica
- exposición crónica
- efectos sobre reproducción
- efectos sobre el sistema nervioso
- mutagenicidad
- carcinogenicidad
- toxicocinéticas

A nivel internacional existe un buen acuerdo de cómo deben ser diseñados y realizados estos estudios. Los datos que se obtienen con el fin de elaborar una reglamentación acorde con las buenas prácticas de laboratorio, son normalmente aceptados internacionalmente.

Aunque el uso de modelos matemáticos, o de relaciones cuantitativas estructura-actividad, ha llegado a ser comúnmente considerado como una parte de la valoración del riesgo, este proceso es todavía, esencialmente, un proceso de juicio científico, dependiente de datos fidedignos. Para emitir un juicio fiable es esencial conocer la información que puede, y la que no puede, proporcionar un ensayo de toxicidad. Debe evitarse la especulación o la extrapolación llamativa sin base científica.

TOXICIDAD AGUDA

Normalmente, el primer factor a tener en cuenta es el test de toxicidad aguda. Este se relaciona con los efectos que siguen inmediatamente, o después de un corto espacio de tiempo, a la exposición a una dosis simple, o a una serie de dosis, de un determinado producto químico, durante un corto intervalo

de tiempo. El objetivo de este test es examinar, además de la letalidad final, la naturaleza de los efectos tóxicos agudos. En un test agudo, la letalidad se expresa, usualmente, como dosis letal media (LD-50), que es una expresión deducida estadísticamente de la dosis simple de un material, de la que puede esperarse que mate al 50 % de los animales expuestos a la misma, cuando la administración tiene lugar por vía oral o parenteral. La concentración letal media (LC-50), se usa para analizar la letalidad por inhalación, o para peces en el medio acuático. Para que la LC-50 proporcione una información significativa debe indicarse la duración de la exposición. Las LD-50 y LC-50 son datos que se utilizan ampliamente con fines clasificatorios, no obstante hay que tener en cuenta que miden la toxicidad de una forma aproximada y tienen un limitado uso científico. Desafortunadamente se suelen utilizar, amplia y equivocadamente, para representar la toxicidad global de un determinado producto químico.

El test agudo debe establecer los signos de envenenamiento agudo, indicar los posibles mecanismos, identificar los órganos o sistemas sensibles al tóxico y determinar si los efectos son reversibles. El examen post-mortem y los estudios histopatológicos de los órganos afectados, particularmente en animales que han sobrevivido durante el período de observación, pueden proporcionar datos de particular interés. Cuando se utilizan diferentes vías de exposición (oral, respiratoria o parenteral), es también interesante valorar el peligro relativo de las mismas. Es común el uso de animales de ambos sexos, así como de diferentes especies, ya que pueden existir entre ellos diferencias significativas en las respuestas de toxicidad aguda.

Normalmente, los estudios de toxicidad aguda identifican aquellas sustancias altamente tóxicas, y proporcionan información acerca de los posibles peligros de la exposición aguda en los seres humanos. Además, la pendiente de las curvas dosis-efecto y dosis-respuesta, y el tipo de respuestas tóxicas observadas, son importantes para el diseño de los tests subcrónicos, sobre reproducción y toxicocinéticos.

TOXICIDAD SUBCRONICA

Los tests subcrónicos se diseñan para valorar los efectos tóxicos que siguen a la exposición diaria y regular durante cortos periodos de tiempo (hasta 90 días). Para muchas sustancias nuevas son comunes los tests de 28-

30 días, ya que pueden ser utilizados con fines orientativos. El test subcrónico es importante por que es el primer test, y en algunos casos el único, que utiliza la técnica de dosis repetidas. Esto quiere decir que debe hacerse todo lo posible para obtener la máxima cantidad de información. Un test subcrónico debe establecer un amplio espectro de efectos toxicológicos, su naturaleza, organos objetivo, severidad y efecto del tiempo. Una parte importante del test subcrónico es también el estudio de los efectos retardados y el determinar si estos efectos son, o no, debidos a la acumulación de un determinado producto químico. Es también importante analizar si los efectos tóxicos son reversibles, y en ocasiones puede ser necesario una observación post-dosis. Un test subcrónico puede indicar también si algún efecto tóxico en particular, por ejemplo la neurotoxicidad, necesita algún test complementario especial.

Los estudios realizados con una sola especie pueden proporcionar una indicación del potencial peligro para la salud de los seres humanos. No obstante, el poner de manifiesto en dos o más especies un efecto tóxico similar, con la obtención de relaciones dosis-efecto, incrementaría ampliamente la relevancia de los resultados. La relación dosis-efecto, derivada de los estudios de toxicidad subcrónica, se utiliza para establecer las dosis en los tests carcinogénicos de larga duración, y puede proporcionar un valor útil del nivel de efectos-adversos-no-observados. En ausencia de datos crónicos, el test subcrónico puede ser utilizado, con precaución, en el establecimiento de ingestas diarias aceptables (ADIs) para sustancias tales como aditivos de alimentos, o también, para establecer valores de límites umbrales o máximas concentraciones aceptables para exposiciones en los lugares de trabajo.

TOXICIDAD CRONICA - CARCINOGENICIDAD

Aunque los tests de toxicidad subcrónica, apoyados en una histopatología extensa y complementados por estudios toxicocinéticos, pueden proporcionar información válida sobre los efectos tóxicos de un producto químico, tienen, no obstante, sus limitaciones. Por ejemplo, los tests subcrónicos no son fiables para la predicción de efectos carcinogénicos o mutagénicos, ni están diseñados para investigar procesos de teratogénesis. Tampoco detectan efectos sobre la reproducción, con la excepción de los efectos directos sobre las gónadas. Por lo tanto, un programa de control toxicológico completo requiere un test de toxicidad crónica, incluyendo la exposición de animales durante la

mayor parte de su vida, con objeto de examinar los efectos de una sustancia tóxica sobre órganos y tejidos. Igualmente, el objetivo de un test carcinogénico es determinar si la exposición a una sustancia causa, a largo plazo, lesiones neoplásticas. Un elemento crucial en la interpretación de estos tests, es disponer de un extenso y cuidadoso estudio histopatológico. Los tests crónicos y carcinogénicos requieren unos grandes medios de laboratorio, una cuidadosa planificación, una fuente fiable de animales de prueba identificables, y un experto manejo de los animales, ya que las enfermedades contraídas durante la prueba o la muerte prematura de los mismos pueden arruinar el test. Las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta, obtenidas a partir de los tests crónicos, deben proporcionar valores fiables de los niveles de efectos-adversos-no-observados y deben definir, asimismo, valores umbrales para efectos tóxicos crónicos. Estos datos son ampliamente utilizados para establecer límites de exposición humana.

Incorporación de información cualitativa

La importancia de las decisiones cualitativas se pone de manifiesto en el proceso a través del cual, tanto las industrias como las agencias gubernamentales determinan como manejar una sustancia potencialmente carcinogénica. Inicialmente el proceso consta de dos etapas: a) toma de una decisión cualitativa sobre si el compuesto es potencialmente carcinogénico para los animales y/o seres humanos; b) si la respuesta es afirmativa, se estiman entonces los riesgos para los seres humanos y sigue una toma de decisión sobre como manejar el compuesto en cuestión. Si existiera un modelo completo de estimación del riesgo, no habría necesidad de la primera etapa. El modelo sería utilizado para computar los riesgos directamente y a los no-carcinógenos se les asignaría un riesgo muy pequeño o un riesgo cero. Desafortunadamente, nuestro actual estado de conocimiento no nos permite utilizar esta aproximación.

El tipo de tumor es importante para la valoración del riesgo

Hay muchas decisiones cualitativas específicas que afectan a la estimación cuantitativa de un riesgo potencial. Estos datos cualitativos incluyen el tipo de tumor observado en el animal objeto de experimentación. El ratón B6C3F1, por ejemplo, es altamente sensible a tumores hepáticos y la mayoría de las ratas macho Fischer 344 desarrollan tumores testiculares, independientemente

de la exposición a cualquier tipo de producto químico. Las sustancias que aumentan la incidencia de estos tumores, pero que no muestran otra actividad tumoral, deben considerarse como posibles promotores de procesos de tumorigénesis. Tales sustancias se consideran, con mucho, con menor probabilidad de causar cáncer en seres humanos, que una sustancia potencialmente carcinogénica que produce un espectro de tumores histológicamente diferentes, incluyendo aquellos con bajas velocidades de reproducción espontánea. Los mecanismos de acción de algunos promotores es completamente diferente de aquellos considerados carcinógenos totales, debiéndose reflejar los diferentes mecanismos en determinadas etapas de la valoración del riesgo.

Como ejemplos de productos químicos que sólo aumentan la velocidad de reproducción espontánea en el tumor de hígado del ratón B6C3F1, después de altas exposiciones crónicas, y que no son aparentemente carcinogénicos en ratas, y que, además, no parecen ser mutagénicos o genotóxicos, tenemos los disolventes clorados, percloroetileno y tricloroetileno. Estas sustancias no parecen presentar un riesgo carcinogénico significativo para los seres humanos a los actuales niveles de exposición.

El tipo de tumor es también relevante para la valoración del riesgo

La relevancia de los tumores observados en animales es también una información cualitativa útil en relación al peligro potencial para los seres humanos, en tanto en cuanto afecta a la estimación del ya aludido riesgo potencial. Los carcinomas de la glándula zimbala y los tumores nasales, son algunos ejemplos de tumores que tienen limitada predictibilidad para los seres humanos a partir de lo observado en los modelos animales. Un buen ejemplo lo tenemos en el formaldehído, que produce tumores únicamente en combinación con una irritación crónica de las vías nasales. La rata, que tiene una respiración nasal obligada, es sensible a irritaciones crónicas de la mucosa nasal, y desarrolla tumores en esta zona después de la exposición crónica a diferentes sustancias químicas. Siempre que el exceso de exposición del ser humano a un tóxico, dé como resultado algún tipo de tumor respiratorio, el modelo usado para la estimación del riesgo potencial, debe ser capaz de incorporar adecuadamente la anterior observación cualitativa. Los modelos matemáticos actualmente en uso no tienen esta capacidad.

Mecanismos genotóxicos y no genotóxicos

La diferencia cualitativa más importante entre los carcinógenos animales es, probablemente, la distinción entre carcinógenos que operan principalmente a través de mecanismos genotóxicos directos y aquellos que producen tumores a través de mecanismos que no transcurren por interacción directa con el DNA (p. ej., mecanismos epigenéticos, no genotóxicos y no genéticos). El tema de los mecanismos tumorigénicos ha recibido una considerable atención durante los últimos años (WHO/IPCS, 1985, 1985a, 1987, 1990, 1990a). Dicho en forma escueta, algunos productos químicos que son carcinogénicos para los animales, también interaccionan directamente con el DNA, como se deduce de los tests a corto plazo realizados *in vitro*, o por las medidas directas *in vivo* de la alquilación del DNA y de los porcentajes de regeneración. Sin embargo, otras sustancias que son tumorigénicas en animales no muestran, virtualmente, actividad en los tests de genotoxicidad, ni tendencia a enlazar o interaccionar con el DNA. Las investigaciones realizadas sobre algunas de estas sustancias (sacarina, cloroformo, tricloroetileno y percloroetileno), han puesto de manifiesto que existe una nula, o escasa, interacción directa con el DNA. Por otra parte, los tests realizados *in vivo* muestran una aceleración, dependiente de la dosis, en la velocidad de síntesis del DNA a dosis que se correlacionan bien con la tumorigenicidad, y ponen de manifiesto, asimismo, un mecanismo tumorigénico aparente y umbral.

En algunos de estos casos el probable mecanismo de acción es de naturaleza citotóxica, dando como resultado una regeneración celular acompañada por un incremento en la velocidad de síntesis del DNA. El DNA está sufriendo continuamente un bajo deterioro de fondo y una subsiguiente reparación del mismo. Si el deterioro de fondo aumenta - el daño celular necesita un aumento en la velocidad de síntesis del DNA - la mayor demanda hacia los sistemas de regeneración puede conducir a que aumente la probabilidad de falta de regeneración del DNA, o a la posibilidad de replicación antes de que se complete la regeneración. Este fenómeno se puede demostrar por la producción de tumores de piel después de quemaduras o de repetidas congelaciones con frío seco, y por la de tumores de hígado después de una hepatectomía parcial.

La citotoxicidad y el daño celular directo que conduce a la tumorigénesis es sólo un mecanismo no genotóxico para la carcinogénesis. Otros mecanismos no genotóxicos con algunos ejemplos son: carcinógenos sólidos (polímeros y

asbesto), carcinógenos del desequilibrio hormonal (estradiol, DES), inmunodepresores (azotioprina) y promotores (sacarina).

Información sobre los mecanismos: su uso en la valoración del riesgo

El tema de los mecanismos tumorigénicos es extremadamente complejo. Por ejemplo, cuando se clasifican las sustancias con respecto a los mecanismos carcinogénicos, debemos tener en cuenta que la genotoxicidad es un espectro continuo en vez de una clasificación dicótoma. Algunas sustancias tienen claramente un componente genotóxico mientras que otras están al final o cerca del final de la escala. Cuando se hace una valoración del riesgo, es importante identificar aquellos compuestos que operan aparentemente a través de mecanismos distintos a la genotoxicidad directa. La importancia de la distinción entre mecanismos genotóxicos y no genotóxicos es que, de acuerdo con la teoría actual, todo lo que se necesita para que las sustancias directamente genotóxicas inicien un tumor, es un evento molecular simple; por lo tanto, puede que no exista un determinado umbral. Destacaremos sin embargo, que la existencia de mecanismos protectores, tales como los sistemas de regeneración del DNA que pueden llegar a saturarse, implicarían la existencia de un umbral práctico.

Por otra parte, para los mecanismos no genotóxicos, se necesita más que una simple interacción molecular para producir un tumor. El consenso de la opinión científica es que, para algunos de estos mecanismos, como sucede con otros aspectos toxicológicos, o bien existe un umbral absoluto o la curva dosis-respuesta es tan plana como para ser indistinguible de la pendiente cero a bajas dosis (es decir, existe un umbral práctico). En algunos casos, la existencia de un precursor observable relacionado con la tumorigenicidad (esto es, toxicidad celular, necrosis e hiperplasia), o un cambio en la velocidad de síntesis del DNA, puede proporcionar un indicador variable, que puede ser usado para predecir el umbral por debajo del cual el mecanismo no genotóxico deja de ser un riesgo.

Por ejemplo, muchas sustancias aumentan la incidencia de tumores hepáticos en el ratón B6C3F1. Dosis altas de bastantes de estos compuestos dan lugar a una tumoración, que es a menudo precedida, en la dosis y en el tiempo, por alteraciones histológicas observables a nivel microscópico. Para estas sustancias, los datos sobre frecuencia de tumores observables experimentalmente se han visto incrementados por previos signos cuantitativos

de toxicidad, clínica o subclínica, del hígado, que pueden ser los más útiles para establecer mejores medidas de los niveles de efectos-adversos-no-observados. En tales casos existe un umbral práctico así como un mecanismo para seguir y cuantificar tal umbral.

Estas sustancias deben ser vistas como promotores de tumorigénesis en animales y deben ser evaluadas como tales, en la misma forma que lo son otros fenómenos toxicológicos cuantitativos con niveles de ausencia de efectos demostrados. El conocimiento de las diferencias en el metabolismo de las especies, así como otros juicios científicos complementarios, debe utilizarse para la estimación del correspondiente nivel de seguridad para los seres humanos.

Extrapolación de los datos cuantitativos en los procesos de valoración del riesgo

Otra limitación importante de los modelos es la gran incertidumbre estadística que existe en la extrapolación de datos de ordenes de magnitud por debajo del rango observable, particularmente para respuestas cuantitativas. Dos fuentes de variación que contribuyen a la incertidumbre inherente en la frecuencia de tumores, son la variabilidad estadística (binomial), la cual implica un elevado grado de variación en el recuento de tumores, y la variabilidad que se puede esperar de un experimento a otro.

La identificación del tumor está basada en juicios subjetivos

Otro factor que también debe tenerse en cuenta, es que la variación de la frecuencia de un tumor depende de la incertidumbre implicada en la clasificación de las lesiones en las categorías de "tumores" y "no-tumores"; como ejemplo, tenemos los juicios subjetivos utilizados para diferenciar la hiperplasia de alto grado y los carcinomas de bajo grado en el hígado. Del examen de los datos del proyecto ED₀₁, llevado a cabo por el Centro Nacional de Investigación Toxicológica, se deduce que hay que hacer hincapié en que la distinción entre carcinomas y "no tumores", tal como la hiperplasia, es una valoración subjetiva, que puede no ser coincidente de un patólogo a otro (Squire, 1981). Es también importante reconocer que a bajas dosis, este juicio es a menudo más difícil de emitir; ésto es debido a que puede existir una relación dosis-respuesta en la severidad de la lesión y la frecuencia de

las lesiones. A altas dosis, el grado de malignidad está claramente definido; sin embargo a dosis bajas, las respuestas son a menudo equívocas y las lesiones pueden ser clasificadas como tumores o no tumores, dependiendo de la opinión del patólogo.

La determinación de la dosis en el tejido objetivo es crítica

Otra razón que explica la gran incertidumbre e inconsistencia existente en el proceso de extrapolación, es la medida de la dosis o la exposición. La dosis usada en el modelo debe ser aquella que es recibida por el tejido objetivo en lugar de la dosis normal administrada al animal. Esto es especialmente importante si la vía de exposición utilizada en el experimento es diferente de aquella que afecta al ser humano. En los casos en que las dosis nominal y efectiva son estrictamente proporcionales, la dosis nominal es un sustituto adecuado. Sin embargo, a menudo, las altas dosis utilizadas en un bioensayo saturan la detoxificación normal así como los mecanismos excretores naturales, dando como resultado una relación no lineal entre la dosis nominal y la dosis efectiva. En este caso, son observadas cinéticas de Michaelis-Menten, pudiendo éstas estar acompañadas por rutas metabólicas y excretoras alternativas, que dan como resultado una toxicidad magnificada del producto químico. Las consecuencias globales de los procesos toxicocinéticos no lineales, es que la toxicidad puede crecer desproporcionadamente en el caso de que se incrementen las dosis. Así, la extrapolación desde dosis altas (para las que la detoxificación es vencida), a dosis bajas (que no llegan a la saturación), utilizando modelos que no son aplicables para procesos cinéticos no lineales, puede sobreestimar, notablemente, el riesgo potencial del tóxico.

El tema llega a ser incluso más complicado cuando uno intenta relacionar los estudios llevados a cabo con animales con aquellos correspondientes a los seres humanos, e intenta asimismo determinar el tejido objetivo en los seres humanos y la dosis de un determinado producto químico recibida por tales tejidos. Los datos metabólicos y toxicocinéticos pueden ayudar a contestar estas cuestiones, aunque desafortunadamente, casi todos los modelos dosis-respuesta puestos de manifiesto hasta la fecha están basados en dosis administradas al animal, sin entrar en consideraciones de datos cinéticos.

EFFECTOS LOCALES

Los tests para los efectos locales en piel y ojos son de particular relevancia en el proceso de valoración del riesgo humano. Por ejemplo, este tipo de efectos es frecuente que ocurran con los productos químicos contenidos en los cosméticos que se aplican deliberadamente, y en exposiciones accidentales como las que se dan en las industrias. Con objeto de determinar los efectos de los productos químicos sobre la piel y los ojos, se han desarrollado distintos procedimientos de ensayos "standard". Los efectos comunes observados después de la aplicación de una sustancia en la piel u ojos de un animal de ensayo, son respuestas inflamatorias reversibles, aunque en algunos casos puede darse cierta corrosión que conduce a una necrosis del tejido. Los grados de eritema, edema asociado y daños en la piel y ojos pueden ser estimados numéricamente, aunque en todos los casos, es también necesario llevar a cabo una descripción sistemática y cuidadosa de los procedimientos seguidos y efectos observados. La extrapolación es aquí menos fácil porque, ante sustancias irritantes, las especies de ensayo (usualmente conejos para las experiencias de piel y ojos, y ocasionalmente cerdos de Guinea para las de piel), difieren de los seres humanos en sus respuestas. Debido a que estas especies tienden a ser más sensibles, los ensayos pueden conducir a exagerar los riesgos, aunque por otra parte, este hecho introduce un mayor factor de seguridad.

SENSIBILIZACION ALERGICA

Esta puede afectar a la piel, al tracto respiratorio y al tracto intestinal. La sensibilización de la piel a las sustancias químicas es un problema muy extendido en ambientes laborales y entre la población en general. Las reacciones de sensibilización del tracto respiratorio pueden ser causadas por muchas sustancias naturales tales como polen, pelo y escamas de insectos, así como por sustancias químicas industriales. La intolerancia del tracto intestinal está tomando más importancia a causa de las alergias a los alimentos. Con la excepción del test de sensibilización de la piel en cerdos de Guinea, que está bien establecido, hay una carencia de modelos animales satisfactorios para estudiar las reacciones alérgicas del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal.

La mayoría de las pruebas de sensibilización de la piel utilizan cerdos de Guinea, cuyo sistema inmune ha sido pre-estimulado mediante tratamiento adecuado. Estos son tratados intradérmicamente o epicutáneamente con la sustancia de prueba y una semana después, o más tarde, son estimulados con otra dosis. La inducción de eritema y edema de piel por la dosis de estímulo indica una respuesta positiva. Existen diferentes métodos de prueba pero, en la práctica, los resultados no son comparables de forma directa. El test de maximización en cerdos de Guinea, ampliamente utilizado, probablemente sobreestima el riesgo de sensibilización para el hombre, aunque de nuevo, ésto introduce un mayor factor de seguridad.

TOXICIDAD REPRODUCTIVA

La toxicología reproductiva se ocupa de los efectos de las sustancias químicas sobre el ciclo reproductivo completo, desde el apareamiento y todo el período de gestación hasta la madurez sexual de la progenie. Abarca desde los manifiestos efectos teratogénicos hasta las más sutiles influencias de las sustancias químicas sobre el ciclo reproductivo completo. La posibilidad de que los productos químicos puedan afectar al proceso de reproducción ha llevado a muchos países a exigir las pruebas de toxicidad reproductiva para drogas, aditivos alimentarios, plaguicidas y otras sustancias químicas. La necesidad de este tipo de pruebas a aumentado al incrementarse el número de mujeres (en edad de quedar embarazadas) empleadas en la industria, y también al aumentar la exposición a los productos químicos en el hogar.

El sistema y la función reproductiva son complejos. Las pruebas deben examinar la función en macho y hembra, la conducta de apareamiento, el ciclo *oestrous*, fertilidad de macho y hembra, implantación, proporción de embarazos, crecimiento y desarrollo embrionario y fetal, tamaño de la camada, conducta de cría y lactancia, viabilidad, crecimiento neonatal, y desarrollo y maduración sexual. Los estudios de toxicidad reproductiva llevan consigo la realización de una serie de pruebas para examinar gametogénesis, desarrollo embrionario, crecimiento fetal y desarrollo postnatal.

El diseño y la dosis de las experiencias varían según la parte del ciclo a investigar. Por ejemplo, machos tratados pueden ser apareados con hembras no tratadas o viceversa, o ambos sexos pueden ser tratados antes del apareamiento. En machos, se debe abarcar un ciclo completo de

espermatogénesis. El crecimiento y desarrollo del embrión son extremadamente importantes. Si la exposición *en útero* a una sustancia química altera la estructura y función del hijo, se trata de un teratogén. Si la sustancia química neutraliza el desarrollo del embrión o causa una reducción del ritmo de crecimiento fetal, sin alteración estructural o funcional detectable, dicha sustancia es embriotóxica o fetotóxica (dependiendo de la etapa de desarrollo afectada). En las pruebas para los efectos teratogénicos, los animales preñados de prueba (usualmente ratones, ratas y conejos) se tratan con altas dosis de la sustancia química durante el periodo de organogénesis. Para los efectos embriotóxicos, la sustancia química es suministrada a dosis bajas durante todo el periodo de gestación. En ambos casos se estudian los contenidos del *útero*. El estudio de otros efectos de las sustancias químicas sobre el ciclo reproductivo puede requerir la realización de pruebas que se extienden a varias generaciones.

MUTAGENICIDAD

Las mutaciones hereditables en las células germen pueden ser la causa de defectos en la progenie. La mutagenicidad se considera como un peligro en potencia para los humanos. Aunque muchos países exigen algunas pruebas de mutagenicidad, éstas están mas bien dirigidas hacia el reconocimiento de sustancias químicas con potencial carcinogenicidad.

En las pruebas sobre mutagenicidad se examinan los efectos sobre gen y cromosoma. Un test ampliamente utilizado es la detección de mutaciones puntuales en bacterias, usando estirpes especiales de *Salmonella typhimurium* o *Escherichia coli* con, o sin, un sistema de activación metabólico basado en homogeneizado S9 de hígado.

Para examinar la capacidad de una sustancia química para dañar los cromosomas se utilizan células de mamífero cultivadas *in vitro*. Pueden utilizarse células humanas, tales como linfocitos, y células obtenidas de animales de laboratorio. La inducción de mutación genética en las células de mamífero cultivadas *in vitro*, puede ser detectada mediante las alteraciones en el gen loci responsable de la actividad de las enzimas hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) y timidina kinasa (TK).

Otra prueba de mutación genética es la inducción de mutaciones letales recesivas en *Drosophila melanogaster*.

El potencial mutagénico de una sustancia química y sus metabolitos, también puede ser examinado mediante pruebas de mutagenicidad *in vivo* en mamíferos, en el animal intacto. Las pruebas incluyen la detección del daño cromosomal mediante análisis de metafase de células de médula de hueso, el test de micronucleos, pruebas para daños de la célula germen tales como el test letal dominante, y efectos sobre pigmentación de la piel (prueba de la mancha en la piel de ratón).

Los procedimientos "screening" de mutagenicidad básica detectan la mayoría de los posibles mutágenos químicos; sin embargo, la extrapolación de los resultados a la hora de establecer el riesgo para la salud del hombre es difícil, sobre todo en forma cuantitativa.

ESTUDIOS TOXICOCINETICOS

El uso rutinario de los estudios toxicocinéticos aun no se ha generalizado debido a su complejidad técnica. No obstante, dicha área es importante, ya que la toxicidad química frecuentemente es debida a metabolitos. Cuando se realizan extrapolaciones de especies de prueba a humanos, las semejanzas y diferencias del esquema metabólico de una sustancia química son de importancia para el establecimiento del riesgo. Por ejemplo, es útil poder comparar las cinéticas del metabolismo oxidativo y tener información cuantitativa sobre los caminos y velocidades de formación de reactivos intermedios.

Los procesos y caminos metabólicos varían de unas especies animales a otras. Las actividades de varias enzimas, tales como las oxidasas de función mixta, epóxido hidrolasas, glutation-S-transferasas y glucoronil transferasas, son diferentes para distintas especies animales e incluso para animales de la misma especie. Las concentraciones en tejido de sustancias detoxificantes, tales como el glutatión, tienen importantes efectos sobre la toxicidad, y estas sustancias también varían con la especie, nutrición, dosis y tipo de producto químico, y la exposición concurrente a otros productos químicos existentes en el medio ambiente. Existen diferencias de especie relativas a los receptores para hormonas y otras moléculas reguladoras, y una comparación de las concentraciones de receptor en tejido entre especies animales y humanos puede contribuir al establecimiento cuantitativo del riesgo.

Las especies animales de vida más larga deben poseer un sistema protector más efectivo para contrarrestar la toxicidad de las sustancias químicas existentes en el medio ambiente. Dichas especies con mayor tiempo de vida son, en general, más grandes y tienen tensiones de oxígeno en tejido menores que las especies más pequeñas, de vida más corta. El metabolismo oxidativo, que frecuentemente es responsable de la activación de una sustancia química a reactivo intermedio tóxico, depende en gran medida de la concentración de oxígeno en tejido. Las especies animales más pequeñas (ratón, rata, hámster), generalmente, metabolizan las sustancias tóxicas más rápidamente que las especies más grandes (perro, primate, hombre).

La dosis es importante, particularmente en el caso de exposiciones altas continuadas. Bajo estas condiciones, los mecanismos protectores y las reacciones enzimáticas pueden ser mermados o inactivados, mientras que, por otro lado, el metabolismo activador puede incrementarse. La comparación del efecto y toxicocinética de la dosis en especies animales y el hombre, puede ser crucial para interpretar los datos de toxicidad animal y establecer el riesgo para el hombre.

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología puede completar los datos de laboratorio cuando se conoce la exposición de una población humana a una sustancia química.

Las investigaciones epidemiológicas pueden ser descriptivas o analíticas. Los estudios descriptivos operan con patrones de distribución de una enfermedad, síntomas, variables fisiológicas, o cualquier condición de salud definible en uno o más grupos humanos. Los estudios analíticos ensayan hipótesis sobre la etiología de la enfermedad y pueden ser cruzado-seccionales, retrospectivos ("case control") o prospectivos ("follow-up"). Los patrones de enfermedad son descritos sobre la base de la ocurrencia. Las dos principales medidas son la frecuencia y la incidencia. La frecuencia específica el número de casos de una enfermedad que se dan en una población en un momento determinado, mientras que la incidencia es una medida del número de nuevos casos ocurridos durante un intervalo de tiempo definido.

Para relacionar una causa química con un efecto sobre la salud del hombre, es preciso conocer la naturaleza y extensión de la exposición. Esto, a menudo, es difícil debido a que la exposición del hombre a sustancias

químicas es siempre compleja. Incluso cuando se investiga una sustancia específica, la obtención de información fidedigna sobre exposición y concentraciones de exposición puede ser problemática. La exposición puede ser medida o estimada por medio de indicadores biológicos que den información sobre la carga corporal, a partir de muestras de aire de zonas particulares o muestras puntuales en lugares de trabajo, o mediante la clasificación de la exposición por áreas de trabajo, tipo de trabajo, ocupación, o simplemente haciendo la distinción entre "expuesto" o "no expuesto". Los métodos epidemiológicos pueden ayudar a determinar las causas con el fin de cuantificar la relación exposición-respuesta. En todos los casos, para realizar una epidemiología correcta, es esencial disponer de una información fiable sobre exposición, incidencia de la enfermedad y mortalidad.

El análisis de los datos puede utilizarse para buscar las asociaciones causa-efecto y para establecer hipótesis. Por ejemplo, los registros de mortalidad e incidencia de la enfermedad pueden ser relacionados con los registros de exposición.

La demostración epidemiológica de que una sustancia química es el origen de una enfermedad es difícil. No obstante, dicha demostración es importante para elegir una estrategia estadística que permita minimizar, o evitar, falsos positivos y falsos negativos, así como eliminar los efectos de factores de confusión. Cuando se establece una relación entre causa y efecto, se debe incluir la cuantificación de la exposición-respuesta, la valoración de los posibles efectos sinérgicos o antagónicos con otras sustancias químicas, y otros factores externos, o huéspedes, tales como edad y sexo.

LA EXTRAPOLACION EN LA VALORACION DEL RIESGO

La extrapolación es, básicamente, un proceso matemático para estimar algunos valores y términos de una serie a partir de otros valores conocidos de la misma. Las extrapolaciones son por tanto, estrictamente hablando, cuantitativas, aunque en biología éstas pueden ser semicuantitativas o incluso cualitativas. Las extrapolaciones pueden ser de animales de laboratorio a humanos, de especies de laboratorio a las especies del medio ambiente, de situaciones de alta a baja exposición, de exposición de corta duración a crónica, de exposición simple (solo a una sustancia química) a exposición múltiple, o de una sustancia química a otra. La mayoría de las extrapolaciones toxicológicas contienen un elevado grado de incertidumbre.

Una extrapolación ampliamente utilizada es la que a partir de datos obtenidos sobre animales llega a establecer los correspondientes para el hombre. Dicha extrapolación es una parte crucial de la metodología, ya que la mayoría de las valoraciones del riesgo de una sustancia química se basan en ella. La utilización de estudios de toxicidad animal para la extrapolación, está justificada por las similitudes anatómicas y fisiológicas que se dan entre los mamíferos, así como por las respuestas similares que presentan a muchas sustancias tóxicas. No obstante, la predicción de la toxicidad en el hombre, a partir de los datos en animales, depende de muchos factores, incluyendo especie animal de laboratorio, diseño de la prueba, y los procedimientos utilizados en la extrapolación. Para la toxicidad aguda, el hombre generalmente se considera más sensible que las especies experimentales, aunque hay casos en los que las especies animales son más sensibles que el hombre. También se dan marcadas diferencias entre las especies en cuanto a la respuesta a los efectos crónicos de las sustancias químicas. La diferente sensibilidad que presentan las especies a las sustancias tóxicas está relacionada, principalmente, con las diferencias que se dan en la biotransformación de las mismas. La velocidad metabólica es un factor importante y los pequeños mamíferos, tales como los utilizados en el laboratorio, tienen un metabolismo más rápido que el hombre. La sensibilidad también puede depender, además de la velocidad de biotransformación, de la obtención de productos más o menos tóxicos en la biotransformación. En el proceso de extrapolación de un número relativamente pequeño de animales de laboratorio genéticamente homogéneos, a poblaciones humanas altamente heterogéneas, también se tienen en cuenta los individuos especialmente sensibles.

Para llevar a cabo la extrapolación de los efectos de una especie animal a otra y al hombre, se han desarrollado aproximaciones empíricas, y se han deducido unos factores de conversión de especie. Uno de estos factores de conversión se basa en la suposición de que las dosis de igual efectividad pueden calcularse por unidad de superficie corporal, la cual viene a ser igual a $2/3$ del peso corporal. Otra conversión, la "regla del peso corporal", relaciona toxicidad aguda y peso corporal.

Para evitar las incertidumbres, a la hora de establecer los niveles de exposición que son seguros para el hombre, es usual aplicar factores de seguridad a los datos obtenidos con animales. Usualmente, un nivel de seguridad se establece a partir de un "nivel sin efecto (NEL)" determinado experimentalmente, que es modificado por un factor de seguridad. Los facto-

res de seguridad son en sí mismos arbitrarios, pudiendo estar relacionados con el tipo de efecto tóxico, su reversibilidad, la forma de la curva dosis-efecto, el grado de diferencia entre la respuesta de las especies de prueba, posibilidad de bioacumulación, y la calidad de los datos toxicológicos.

Una de las aproximaciones utilizadas para establecer un factor de seguridad, asume que el hombre es 10 veces más sensible que la especie de prueba con mayor sensibilidad, y que entre las poblaciones humanas se da una variedad de sensibilidades individuales tal, que el individuo de mayor sensibilidad es 10 veces más sensible que el que presenta la menor sensibilidad. Por tanto, para fijar los límites de exposición aceptables, puede utilizarse un factor de seguridad de 100 (10 x 10). No obstante, dependiendo de las circunstancias, se puede aplicar un factor de seguridad menor o mayor.

PRUEBAS DE ECOTOXICOLOGIA

Esta es un área que todavía está desarrollándose. Los países que actualmente exigen este tipo de datos son relativamente pocos, a pesar de estar poniéndose claramente de manifiesto su importancia en relación con el medio ambiente. En la actualidad, los datos ecotoxicológicos son generados principalmente para los plaguicidas, aunque éstos no siempre son adecuados para permitir la determinación completa de su impacto medio ambiental. El conocimiento del comportamiento de una sustancia química en el medio ambiente es fundamental, ya que el medio ambiente es una fuente importante de exposiciones de larga duración. Así pues, las sustancias persistentes pueden convertirse en una amenaza para la salud del hombre.

En el caso de sustancias químicas, la mayoría de los requisitos exigidos en las pruebas de control incluyen aquellas propiedades físicas y químicas que tienen un papel relevante en el comportamiento medio ambiental, tales como biodegradabilidad en agua y suelo, degradación abiótica en aire, y demanda de oxígeno biológica, así como efectos sobre alguna forma de vida del medio ambiente, incluyendo toxicidad y bioacumulación en peces. Las propiedades físicas y químicas de una sustancia pueden ser útiles para predecir su comportamiento en el medio ambiente. Así,

- punto de fusión
- punto de ebullición
- presión de vapor

indican el estado físico de la sustancia bajo las condiciones ambientales. Por otro lado,

- densidad
- viscosidad
- solubilidad en agua
- tamaño de partícula
- coeficiente de reparto (n-octanol/agua)

nos dan información sobre el comportamiento en el medio acuático, y permiten realizar algunas predicciones sobre la distribución en el medio ambiente y las partes del ecosistema que probablemente van a ser afectadas.

Así pues, la información necesaria para predecir la suerte y el comportamiento de una sustancia química en el medio ambiente, es obtenida a partir de las siguientes pruebas:

- curva de presión de vapor
- solubilidad en agua
- adsorción/desorción
- volatilidad en disolución acuosa
- formación de complejos en agua
- densidad
- distribución del tamaño de partícula
- viscosidad
- tensión superficial

Estos ensayos ayudan a predecir la movilidad de una sustancia en el medio ambiente e indican su probable distribución entre aire, agua y suelo, suponiendo que la acumulación o la degradación son insignificantes.

Los datos obtenidos en las pruebas sobre degradación, hidrólisis, persistencia y acumulación, afinarán las predicciones. El coeficiente de reparto y la solubilidad en grasas ayudan a predecir la extensión de la absorción, distribución y acumulación en los seres vivos.

Los efectos sobre algunos seres vivos no mamíferos pueden ser estudiados en el laboratorio. Existen ensayos para:

- Algas, inhibición del crecimiento

- *Daphnia* sp., toxicidad y efectos reproductivos
- Peces (varias especies), toxicidad aguda y prolongada
- Aves (varias especies), toxicidad y efectos reproductivos
- Lombrices, toxicidad aguda
- Plantas terrestres, efectos sobre el crecimiento
- Bacterias en lodos activados, efecto sobre la respiración.

APROXIMACIONES PARA LA VALORACION DEL RIESGO ECOTOXICOLOGICO

La extrapolación de los datos obtenidos para unas pocas especies de prueba a la multitud de especies existentes en el medio ambiente natural, lleva consigo muchas incertidumbres. Los ensayos de ecotoxicidad con peces y pájaros están bastante bien desarrollados y se realizan en una gran variedad de especies. El uso de diferentes especies de peces y pájaros puede llevar a la obtención de datos que pueden ser aplicables a especies indígenas. Asimismo, el uso de especies diferentes también puede servir para identificar la naturaleza y extensión de las posibles variaciones en la respuesta tóxica de cada especie. En las pruebas de ecotoxicidad es importante obtener una indicación de los diferentes efectos que aparecen en varios organismos a distintas concentraciones.

Los resultados obtenidos en las pruebas ecotoxicológicas, a menudo, difieren a causa de las diferencias naturales entre las especies de prueba utilizadas. El grado de variación de los resultados puede reducirse usando especies de prueba de la misma raza, aunque estos datos serán mucho menos representativos del medio ambiente real. Esta variabilidad significa que los datos sólo pueden indicar una probabilidad de un efecto adverso en una población; por tanto, para completar las predicciones, es necesario llevar a cabo la observación y el control efectivo del medio ambiente.

MODELOS MATEMATICOS

La utilización de modelos matemáticos para estimar el riesgo que suponen las sustancias químicas para la salud del hombre, está restringido, fundamentalmente, a los estudios de carcinogenicidad, aunque algunos países

han desarrollado aproximaciones matemáticas que son incluidas dentro de los “toxicométricos” utilizados para estimar los riesgos relativos a otros aspectos toxicológicos.

Para el riesgo carcinogénico han sido desarrollados diferentes modelos matemáticos. Dichos modelos son: modelo “probit”, modelo “logit”, modelo “Weibull”, modelo “one-hit”, modelo “multi-hit” y modelo “multi-stage”.

Los tres primeros modelos se basan en la hipótesis de tolerancias individuales en una población en la que la tolerancia mínima es tomada como cero. Los modelos estocásticos, a saber, “one-hit”, “multi-hit” y “multi-stage”, se basan en la hipótesis de que una respuesta positiva es el resultado del acontecimiento casual de uno o más eventos biológicos. El modelo “one-hit” supone que se produce una respuesta cuando un sitio objeto de ataque es afectado por una sola unidad de dosis biológicamente efectiva. El modelo “multi-hit” es una extensión del modelo “one-hit”, y supone que se necesita más de una unidad de dosis para producir una respuesta. Por su parte, el modelo “multi-stage” se basa en la hipótesis de que un efecto, tal como carcinogénesis, depende de que ocurran diferentes sucesos biológicos fortuitos, estando relacionada la velocidad de cada suceso con la dosis, mediante una proporción estrictamente lineal.

Estos modelos proporcionan curvas dosis-respuesta. La forma de estas curvas dosis-respuesta en la región de dosis bajas es importante, ya que esta zona es la utilizada para estimar el riesgo asociado a niveles bajos de exposición, que son precisamente los que presentan interés para la salud pública. El modelo “one-hit” es lineal para niveles de dosis bajas. Los modelos “logit”, “Weibull” y “multi-hit”, sólo bajo ciertas condiciones serán lineales en la zona de dosis bajas, y usualmente las curvas dosis-respuesta se aproximan a cero en una proporción sublineal. De igual forma, el modelo “multi-stage” es lineal para dosis bajas únicamente bajo ciertas condiciones. El modelo “probit” es inherentemente sublineal para dosis bajas, estableciendo, generalmente, estimaciones de riesgo bajas para niveles bajos de exposición. No obstante, bajo otras condiciones, la relación dosis-respuesta en los modelos “logit”, “Weibull” y “multi-stage” puede aproximarse a cero de forma supralineal, indicando un riesgo incrementado. La linealidad de baja dosis en los modelos “logit”, “Weibull” y “multi-hit” se establece con curvas que son lineales para dosis bajas y moderadas, decreciendo para dosis altas. En estas extrapolaciones son importantes los datos complementarios, tanto metabólicos como farmacocinéticos.

Todos estos modelos, debido a que están basados sobre distintas premisas, darán resultados diferentes partiendo de los mismos datos. Por tanto, a la hora de utilizar las aproximaciones matemáticas para la valoración de la toxicidad, ecotoxicidad y riesgo de las sustancias químicas, es indispensable realizar una valoración científica.

A continuación se describen de forma breve y detallada los modelos comúnmente utilizados.

Modelos Mecanicistas

Un tipo de modelos mecanicistas surge cuando se establecen premisas sobre la tasa de tumorigenicidad específica de la edad, que se define como la proporción de personas dentro de un grupo de edad específico (por ejemplo, 46-50 años) que desarrollan cancer. A menudo también es descrita como la función de peligro. Si la tasa específica de la edad (r) es una función de la dosis y de la edad

$$r = f(\text{dosis}, \text{edad}),$$

y las componentes de la dosis y la edad pueden separarse en dos funciones matemáticas, de forma que

$$f(\text{dosis}, \text{edad}) = g(\text{dosis}) \times h(\text{edad}),$$

entonces el riesgo acumulado a lo largo de los años, para una dosis dada, se obtiene mediante integración sobre la edad. La clase de modelos resultante es

$$P = 1 - \exp [-g(\text{dosis})],$$

donde P es la probabilidad de tumor y $g(\text{dosis})$ es una función matemática de la dosis.

Modelo "One-Hit"

Esta familia de distribuciones incluye el modelo "one-hit", para el cual

$$g(\text{dosis}) = b_1(\text{dosis})$$

y b_1 es un parámetro a determinar a partir de los datos disponibles. Esta forma funcional supone que, para cualquier edad, la probabilidad de un tumor es directamente proporcional a la cantidad de exposición. Esto está de acuerdo con la premisa de que para producir un tumor es suficiente una

única interacción molecular crítica entre un centro susceptible de ataque y el cancerígeno situado en su proximidad, siendo la probabilidad de dicha interacción directamente proporcional a la concentración nominal del cancerígeno. Este mecanismo, no obstante, no es el único que es consistente con esta ecuación.

El modelo “one-hit” y sus modificaciones, cuando utilizan los límites estadísticos más altos, representan una aproximación altamente conservadora al problema de la extrapolación.

El modelo “one-hit” asume una relación dosis-respuesta prácticamente lineal para dosis bajas, y cóncava, hacia abajo, para todo el rango de dosis. El modelo, como se utiliza comúnmente, ignora la realidad toxicológica de los mecanismos dosis-respuesta no lineales, las cinéticas de saturación, los niveles sin efecto o los umbrales de una naturaleza práctica real. El modelo “one-hit” es, sin embargo, relativamente insensible a pequeñas fluctuaciones de los datos. Es preciso señalar que la extrapolación lineal a partir del más bajo nivel de efecto observado, para un riesgo potencial de 10^{-6} (uno en un millón), generalmente conduce a un factor de seguridad de 100.000, aproximadamente. Suponiendo un nivel de respuesta observado del 10%, que es aproximadamente el más bajo nivel de efecto detectable en un bioensayo normal, el factor de seguridad (respuesta/riesgo potencial deseado) será igual a $0,1/10^{-6} = 100.000$. Esto indica que la dosis correspondiente a un riesgo potencial de 10^{-6} , es aproximadamente igual a 1/100.000 veces el más bajo nivel de efecto observable en la práctica.

La curva dosis-respuesta calculada a partir del modelo “one-hit”, es esencialmente independiente de la forma de la curva dosis-respuesta observada, da muy poca importancia a los “niveles de efecto no observado” (NOELs), y puede no predecir el riesgo potencial para niveles bajos. Cuando se ha dispuesto de datos epidemiológicos correctos para poder realizar comparaciones, se ha llegado a concluir, en muchos casos, que el modelo “one-hit” no es compatible con la experiencia humana.

A pesar de todo, cuando se utilizan factores de conversión apropiados entre las especies, el modelo “one-hit” estima un límite más alto del riesgo potencial, y puede ser útil en situaciones donde sea de interés un límite elevado. Por ejemplo, si el riesgo potencial calculado mediante el modelo “one-hit” no fuera aceptable, no sería muy necesario, en estos casos, considerar otros modelos. Por otro lado, si las exposiciones permisibles predichas

por el modelo "one-hit" se consideraran bajas, lo cual ocurre a menudo, entonces tendrían que realizarse posteriores análisis de riesgo para confirmar o refutar los resultados del modelo "one-hit". En todos los casos debe tenerse en cuenta que los riesgos potenciales predichos por el modelo "one-hit" pueden ser mayores, en varios órdenes de magnitud, que el riesgo potencial verdadero (un orden de magnitud = factor 10).

Modelo Multi-Stage

El modelo "multi-stage" supone que

$$g(\text{dosis}) = (a_1 + b_1 \text{dosis})(a_2 + b_2 \text{dosis}) \dots (a_n + b_n \text{dosis}) = \\ = c_0 + c_1 \text{dosis} + c_2 \text{dosis}^2 + \dots + c_n \text{dosis}^n$$

donde $a_n, b_n, c_n \geq 0$, son parámetros que varían de una sustancia a otra. La justificación biológica de este modelo es la creencia de que el cáncer es un proceso multietapa, que puede ser interpretado mediante una serie de funciones lineales multiplicativas ($a_1 + b_1 \text{dosis}$). Este modelo presenta interés por ser *conceptualmente* útil en algunos casos. En teoría, por ejemplo, la concentración de un cancerígeno próximo al centro de ataque puede ser modelada por una serie de reacciones cinéticas, que usualmente se suponen lineales para dosis bajas, pero que pueden ser saturables (no lineales) a dosis altas. Las variaciones de la concentración con el tiempo pueden ser lineales a dosis bajas. Esto no implica necesariamente una respuesta lineal, ya que la existencia de sistemas de defensa y reparación, a cierta concentración, es apropiada para modular la respuesta.

En la práctica, no obstante, ésto conduce a que la curva dosis-respuesta se ajuste a un modelo polinomial. Generalmente, la función es adecuada para todo el intervalo de dosis experimental, aunque tiene una muy limitada aplicabilidad para la estimación del riesgo potencial a bajas dosis. Las limitaciones aparecen, en primer lugar, porque el modelo no puede reflejar los cambios que se producen en las cinéticas, metabolismo y mecanismos a dosis bajas; y en segundo lugar, porque las estimaciones de dosis baja son altamente sensibles a una modificación de los tumores a la dosis experimental más baja, aun cuando son pocos los tumores observados a esta dosis.

Una aproximación estadística lógica para justificar la variación fortuita de las frecuencias de tumores, consiste en expresar los resultados en términos de las mejores estimaciones y medidas de la incertidumbre. El siguiente

modelo proporciona un límite de confianza más alto para el riesgo potencial, aunque no da una mejor estimación.

Modelo "Multi-Stage" Linearizado

Este modelo es utilizado por muchas agencias de control. En este modelo, para reflejar la variabilidad biológica en las frecuencias de tumor observadas, se reemplaza el término lineal (b_1) de la función polinomial, $g(\text{dosis})$, por su límite de confianza más alto (95%). La relación dosis-respuesta predicha mediante este modelo es, aproximadamente, lineal para dosis bajas (los términos d^2 , d^3 , etc., son esencialmente cero a dosis bajas), resultando unas estimaciones de riesgo potencial casi idénticas a las del modelo "one-hit". Incluso para datos extremadamente no lineales, las dosis estimadas para niveles de riesgo potencial de 10^{-6} , difieren sólo en un factor menor que 6 de la estimación obtenida por extrapolación a partir del modelo "one-hit". Así pues, en casi todas las aplicaciones, no hay diferencia apreciable entre el modelo lineal y el modelo "multi-stage" linearizado.

Este modelo tiene en cuenta únicamente el límite de confianza más alto para b_1 , e ignora la mejor estimación de b_1 , así como el límite de confianza más bajo. El resultado es que el modelo puede producir una estimación muy alta de riesgo potencial, incluso cuando la función dosis-respuesta es muy empinada, y cuando los niveles de exposición están muy por debajo de los "niveles de efecto no observado".

El modelo tiene la capacidad de ser aplicado incluso cuando la relación global dosis-respuesta no es estadísticamente significativa. Esto, no obstante, puede ser muy incorrecto.

Modelos Multi-Hit

Este modelo puede derivarse asumiendo que para inducir la formación de un tumor son necesarios K "hits" o interacciones moleculares, y que la distribución de estos eventos moleculares en el tiempo sigue un proceso Poisson. En la práctica, el modelo parece ajustar razonablemente bien ciertos conjuntos de datos, dando predicciones de baja dosis similares a las de otros modelos. Hay casos, no obstante, en los cuales los valores predichos son inconsistentes, en muchos órdenes de magnitud, con las predicciones de los otros modelos.

Modelos de Distribución de Tolerancias

Otra forma de abordar la problemática de establecer un modelo, es asumir que cada miembro de la población desarrollará un tumor si la exposición al cancerígeno excede un nivel crítico. Este nivel umbral varía de un individuo a otro y ha sido modelado mediante varias distribuciones de tolerancia.

Modelo "Log-Probit"

El modelo "log-probit" establece que las tolerancias individuales siguen una distribución normal-logarítmica. Las etapas específicas de la compleja cadena de eventos que conducen a la carcinogénesis, probablemente, responden a distribuciones normal-logarítmicas. Por ejemplo, es razonable suponer que la distribución de una población de constantes de velocidad de detoxificación, metabolismo o eliminación, pueden ser adecuadamente descritas mediante distribuciones normales o normal-logarítmicas.

Los modelos de distribución de tolerancias han demostrado ser válidos para muchos tipos de datos biológicos dosis-respuesta, pero es una expectativa completamente simplista representar todo el proceso carcinogénico mediante una distribución de tolerancias. Un modelo de distribución de tolerancias puede dar una buena descripción de los datos observados, pero desde un punto de vista mecanicista no hay razón alguna para esperar que la extrapolación sea válida. La extrapolación mediante el modelo "probit", no obstante, ha ajustado bien algunos casos.

Modelos "Logit" y "Weibull"

Otras distribuciones de tolerancia utilizadas para modelar datos dosis-respuesta de carcinogenicidad son los modelos "logit" y "Weibull". El modelo "multi-hit", discutido anteriormente, también puede englobarse dentro de esta clase de modelos que utilizan la función gamma para modelar la distribución de tolerancias. Por esta razón, a menudo, éste es denominado el modelo "gamma-multi-hit".

Las distribuciones "log-probit", "logit", "Weibull" y "gamma", tienen, virtualmente, todas ellas, formas similares entre frecuencias de tumor del 2% al 98%; por tanto, no es sorprendente que estos modelos den, a menudo y

esencialmente, los mismos ajustes para los datos observados, aunque, de nuevo, los modelos difieren ampliamente a dosis bajas.

Otros Modelos Útiles: Modelo del Nivel-Sin-Efecto

La observación de que muchas respuestas biológicas varían linealmente con el logaritmo de la dosis, existiendo en la práctica un valor umbral de la misma, puede ser representada por el siguiente modelo:

$$\text{Respuesta} = B_1 \quad \text{si la dosis} < d^*$$

$$\text{Respuesta} = B_1 + B_2 \cdot \log(\text{dosis}/d^*) \quad \text{si la dosis} \geq d^*$$

Este modelo incorpora un parámetro d^* , que representa un valor límite de la dosis por debajo del cual no se da relación alguna entre dosis y respuesta. En este modelo, B_1 es el nivel de respuesta constante a dosis menores que d^* , y B_2 es la pendiente de la curva $\log(\text{dosis})$ -respuesta para dosis mayores o iguales a d^* . Empíricamente, se ha encontrado que muchos "end-points" toxicológicos cuantitativos, pueden ser adecuadamente descritos mediante el modelo del nivel-sin-efecto. Este modelo, por tanto, puede ser útil para establecer umbrales para "end-points" relacionados con el proceso carcinogénico, en situaciones en las que se disponga de otra información adicional a la de la simple presencia o ausencia de tumor. Cuando la carcinogenicidad es un hecho secundario, tanto el modelo como el umbral predicho presentan un gran valor.

Modelos toxicocinéticos

Los modelos toxicocinéticos, a menudo, han sido utilizados para predecir la concentración de un compuesto en la sangre y lugares reactivos, así como la de sus metabolitos, cuando éstos han podido ser identificados. La unión de una distribución estadística para la tasa de parámetros, con un componente estocástico que indique la naturaleza probabilística de los eventos moleculares, puede representar un armazón conceptual útil para describir los mecanismos tumorigénicos de muchas sustancias químicas. Una comprensión más completa de los mecanismos de la carcinogénesis inducida químicamente, permitiría una utilización más completa de los datos toxicocinéticos. Las comparaciones toxicocinéticas entre humanos y animales son, en la actualidad, las más útiles para establecer las conversiones de especie y comprender las diferencias, cualitativas y cuantitativas, entre las

especies. La modelación de las concentraciones en sangre, tanto de la sustancia como la de los metabolitos, se identifica con la existencia de caminos saturados y, en muchos casos, contribuye a la comprensión del mecanismo de toxicidad.

En el futuro, cuando el mecanismo de carcinogénesis se comprenda mejor, las aproximaciones cuantitativas formalizadas que incorporen datos toxicocinéticos serán más útiles para la valoración del riesgo.

Los modelos descritos, con la excepción de las aproximaciones toxicocinéticas, son generalmente una simplificación excesiva de un sistema complejo, y sólo se aplican a los estudios de toxicidad animal crónica, los cuales son sólo el inicio del proceso de valoración del riesgo. Los modelos tienen poca importancia biológica, proporcionan estimaciones pobres y, con pocas excepciones, no han sido validados ni en animales, ni en lo que respecta a la experiencia humana. No obstante, muchos de estos modelos pueden ser utilizados para resumir la curva dosis-respuesta dentro del intervalo de las respuestas observables, y se utilizan para comprender y predecir partes específicas del proceso global.

Los dos principales problemas que trae consigo el uso de aproximaciones de modelación formalizadas son: 1) La incapacidad de los modelos para incorporar mucha de la información *cualitativa* que debe ser utilizada para llegar a decisiones lógicas, y 2) los problemas estadísticos que surgen a la hora de extrapolar datos cuantitativos.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

(ver páginas 221 y 222)