

# Los conceptos de "dosis" en la evaluación de la exposición ocupacional

Thomas Smith J.\*

## Resumen

Nuestro propósito es la prevención de efectos adversos en la salud de los trabajadores mediante la eliminación de los factores de riesgo o la reducción de la exposición. En la actualidad, es claro que debemos considerar directamente las diferencias individuales en la exposición, los aspectos genéticos y otros factores, ya que al actuar simultáneamente, ellos determinan la dosis recibida por tejido "blanco" que en definitiva va a determinar el riesgo individual. Con el desarrollo de la biología molecular y celular los mecanismos tóxicos y carcinogénicos subyacentes y otros procesos conducentes a efectos adversos han comenzado a entenderse. El rápido desarrollo de la evaluación de riesgos ha impulsado el uso del análisis mecanicista y de los modelos fisiológicos y farmacocinéticos (PBPK) para la proyección de riesgos a la salud humana por la exposición a tóxicos químicos. También se ha incrementado el uso de modelos PBPK para examinar la relación exposición - dosis del tejido. Los estudios mecanicistas y el uso de los modelos PBPK han permitido aclarar la naturaleza dinámica de los procesos de enfermedad. No existe una sola representación de dosis que sea adecuada para todos los tipos de efectos en la salud. Una mayor precisión en la estimación de la dosis en los estudios epidemiológicos mejorará tanto la precisión como la exactitud del estudio de la relación dosis-respuesta en los seres humanos. En definitiva, estas relaciones cuantitativas son críticas para el desarrollo de límites apropiados de exposición y estrategias de control de exposición que sean efectivas y eficientes para alcanzar el objetivo de la prevención de enfermedades.

## Abstracts

Our goal is prevention of adverse occupational health effects by elimination of hazard or reduction of exposure. Now it is clear we must directly consider individual differences in exposure, genetics and other factors because acting together they control the target tissue dose that ultimately determines the individual's risk. With the development of molecular and cell biology the mechanisms underlying toxic, carcinogenic, and other processes leading to adverse effects have begun to be understood. The rapid development of risk assessment has pushed the use of mechanistic analysis and physiologic-pharmacokinetic (PBPK) models to project human health risks from exposures to toxic chemicals. There has also been an increasing use of PBPK models to examine exposure-tissue dose relationships. Both the mechanistic studies and the use of the PBPK models highlight the dynamic nature of the disease processes. There is no single representation of dose that is suitable for all types of health effects. Improved estimation of dose for epidemiologic studies will improve both the accuracy and precision of human dose-response relationships. Ultimately these quantitative relationships are critical for the development of appropriate exposure limits exposure control strategies that are effective and efficient for reaching our goal of disease prevention.

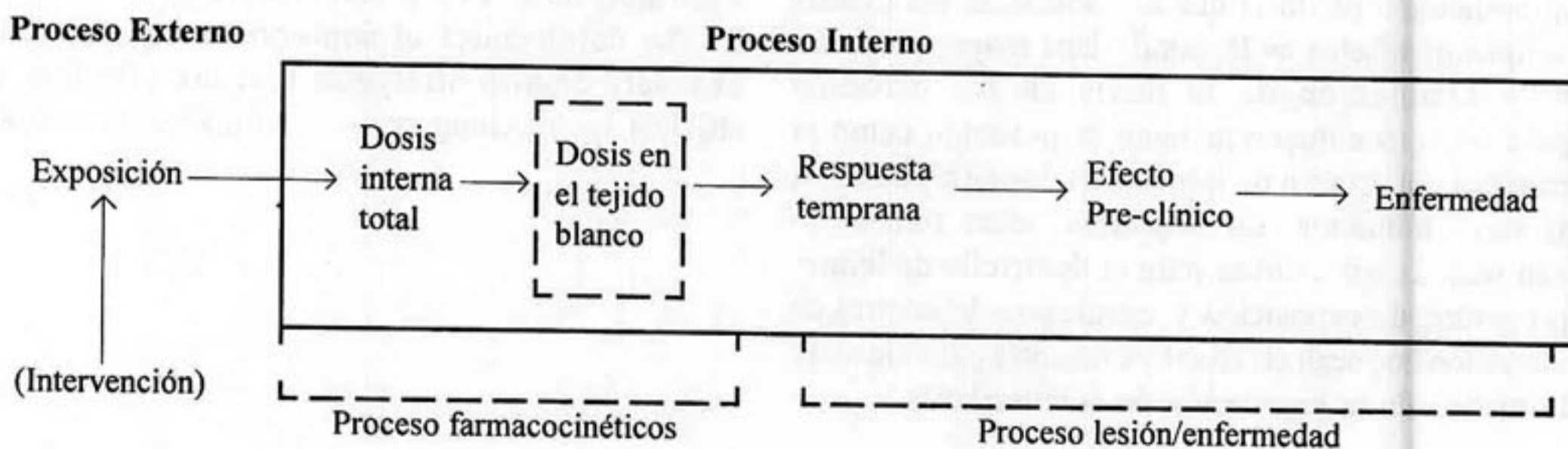
**Introducción**

El propósito de la investigación en salud ocupacional es entender la cadena de eventos que ocurren entre la exposición y la aparición de la enfermedad e incapacidad, así como las relaciones causales existentes entre ellos, de forma que podamos intervenir en las etapas iniciales del proceso y de esta manera poder prevenir los daños a la salud al actuar en las etapas iniciales del proceso cuando aún el daño es reversible (Figura N° 1 tomada parcialmente de McMichel, 1994). Como es bien sabido, el ingreso de sustancias tóxicas al organismo debido a la exposición a agentes tóxicos ambientales puede ser por tres vías: inhalación, absorción dérmica o por la vía gastrointestinal. Una vez que ingresa al organismo, esta sustancia -después de sufrir procesos de biotransformación metabólica-, es transportada hacia el tejido "blanco". La concentración alcanzada por una determinada sustancia tóxica o sus metabolitos en el tejido "blanco" puede generar diversos niveles de daño en el organismo: desde modificaciones imperceptibles -como la muerte de células o alteraciones estructurales en los abductos de ADN-, hasta respuestas adversas -como inflamación del tejido-, o si el daño o respuesta del tejido es importante, pudiera haber efectos pre-clínicos detectables por algunas pruebas clínicas o de laboratorio. Cuando el daño es suficiente y se presentan procesos secundarios tales como la fibrogénesis, entonces se habla de enfermedad. Muchos de estos efectos pueden ser reversibles si la exposición se detiene, pero otros son irreversibles y progresivos, y pueden continuar aún cuando la exposición haya cesado. En última instancia,

el objetivo de los investigadores es poder establecer una relación cuantitativa entre exposición y respuesta o riesgo, relación que podemos usar para desarrollar estrategias efectivas para el control de las exposiciones.

La concentración integrada -en un período de tiempo adecuado-, del agente activo que llega al tejido "blanco" (que es lo que se define como "dosis" en el tejido "blanco") es la causa iniciadora de la enfermedad y otros efectos a la salud. Existe una compleja relación farmacocinética entre exposición y dosis en el tejido (Gargas, et al, 1995; Sexton, 1995). Esta relación es afectada, entre otras causas, por las variaciones en el tiempo de exposición, por los factores que afectan el ingreso y la retención de los agentes ambientales, por parámetros metabólicos individuales determinados genéticamente, y por otras características específicas de cada individuo, las cuales pueden ser evaluadas mediante biomarcadores de susceptibilidad tales como los polimorfismos genéticos. Como resultado, cada individuo tendrá una relación dosis-exposición característica. Hasta el presente, no ha sido posible caracterizar estas relaciones individuales, pero se acepta que debido a ellas, existe un rango de susceptibilidad individual. Para evaluar los efectos de estas diferencias individuales se ha propuesto a los biomarcadores de exposición en vez de las mediciones externas, debido a que los biomarcadores -tales como los abductos de hemoglobina-, representan la dosis interna de agentes metabólicamente activados y por lo tanto, toman en consideración las capacidades metabólicas individuales y otros factores personales (Gargas, et al, 1995).

**Proceso de las Enfermedades Ambientales**



**Figura N° 1.** Relación entre los elementos del proceso de las enfermedades ambientales, la exposición, y la dosis en el tejido "blanco" la cual es la causa iniciadora de la enfermedad. La intervención y prevención ocurre en el ambiente externo

Los procesos de enfermedad son muy complejos. Es sólo recientemente -debido al desarrollo de la biología molecular-, que ha sido posible estudiar directamente los mecanismos de acción de las sustancias tóxicas en los procesos patológicos (Menzel, 1995; Becking, 1995). Estos estudios han mostrado la existencia de una variedad de procesos en los cuales la concentración tisular de las sustancias tóxicas o de sus metabolitos, puede causar daños y enfermedades. Como se señaló anteriormente, algunos efectos adversos son reversibles al cesar la exposición, pero otros son progresivos y continuos aún cuando la exposición haya cesado. En consecuencia no existe una forma única de representar la dosis en la relación cuantitativa dosis-respuesta. Los hallazgos de los estudios mecanísticos (del inglés "mechanistic studies") contribuyen con la comprensión de los aspectos relacionados con la selección de la medida de la dosis y el tipo de relación dosis-respuesta que pueda ser mas apropiada para un determinado proceso patológico (Smith, 1992; Becking, 1995). De esta manera se puede reducir la necesidad de ajustes empíricos de las posibles formas de estimación de la "dosis"

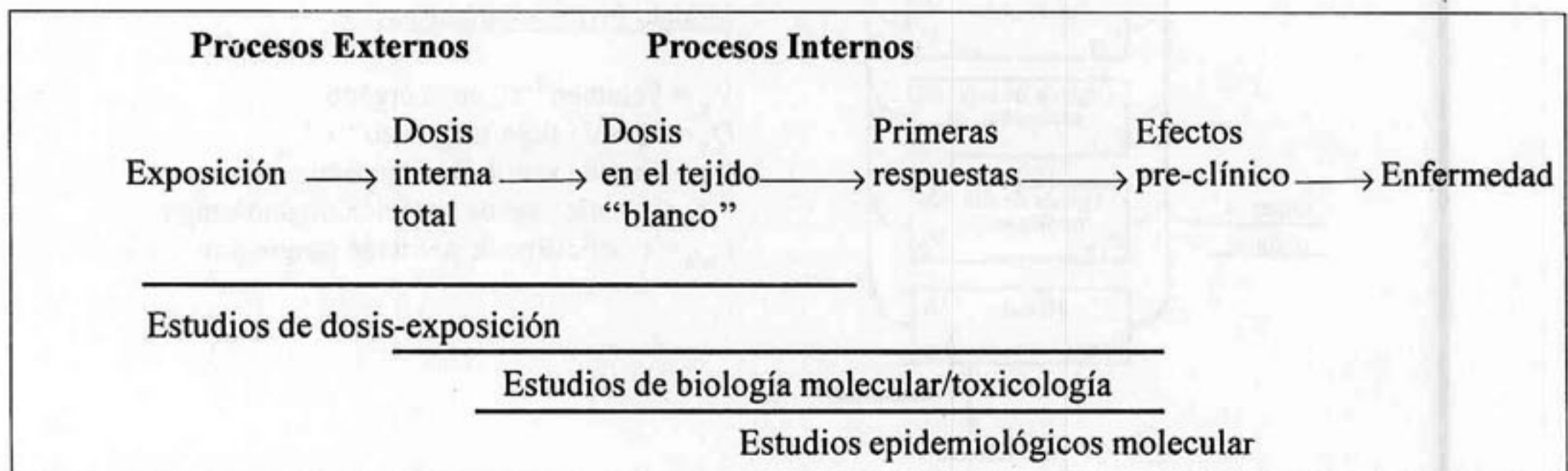
y epidemiológicos (Söderkvist y Axelson, 1995; Hayes, 1992; Greim, et al, 1995). Esta coincidencia en enfoques entre la epidemiología y la biología molecular (ver Figura N° 2), provee herramientas poderosas para entender la relación entre riesgos de enfermedades, mecanismos de toxicidad, aspectos genéticos y otros factores que afectan la susceptibilidad individual (McMichel, 1994). Sin embargo, no ha habido una expansión correspondiente en el conocimiento y en las metodologías para la evaluación cuantitativa de las relaciones dosis-respuesta que se plantean en la Figura N° 2.

En general, se sostiene que los biomarcadores son indicadores de la dosis interna. Sin embargo, pocos de estos nuevos biomarcadores de exposición o de efectos, han sido verdaderamente validados en relación a las medidas extensivas de la exposición personal. Podemos afirmar que hasta el presente no ha habido un desarrollo equivalente en el conocimiento y las metodologías para la evaluación cuantitativa de las relaciones dosis-respuesta. La relación dosis-exposición es crítica porque es el vínculo de unión entre los estudios de laboratorio y los estudios de campo para determinar la exposición ocupacional.

En términos generales, existe un reconocimiento cada vez mayor de la necesidad de desarrollar y mejorar los métodos para estimar la dosis de exposición ambiental en los estudios epidemiológicos (Checkoway, et al, 1996; Söderkvist y Axelson, 1995; Sexton, et al, 1995). El advenimiento de la "epidemiología molecular" ha incrementado de manera dramática la integración de los estudios toxicológicos

Debido a que la prevención y la intervención para reducir la exposición debe estar dirigida a los puestos de trabajo, es fundamental que entendamos la relación dosis-exposición en el ser humano como parte de la relación general exposición-enfermedad. Para mejorar la estimación de la dosis en los estudios epidemiológicos, se requiere mejorar la precisión y la

**Metodologías Ampliadas**



**Figura N° 2.** La relación en el proceso de las enfermedades ambientales y las metodologías ampliadas que se han desarrollado para investigar los procesos. estas disciplinas tienen una mayor interconexión que sus predecesoras (la higiene industrial, la toxicología y la epidemiología ocupacional).

exactitud de las relaciones dosis-respuesta en los seres humanos. Estas relaciones cuantitativas son esenciales para el desarrollo de límites de exposición adecuados y estrategias de control de la exposición que sean efectivas y eficientes para lograr el objetivo de la prevención de enfermedades.

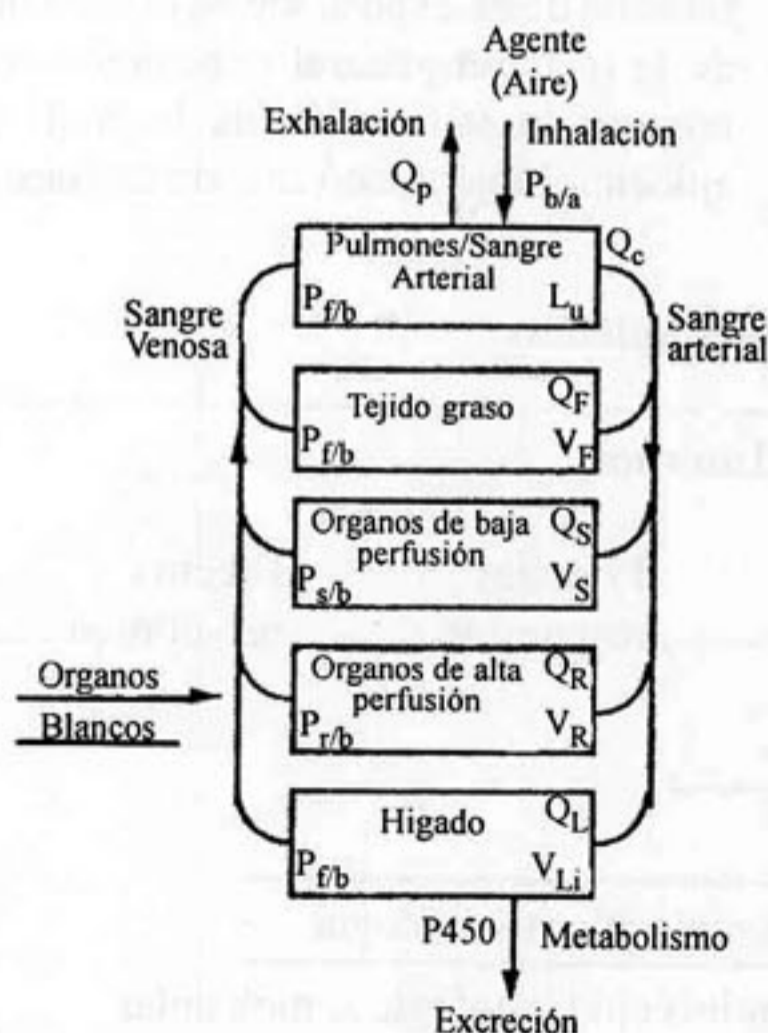
El propósito de este artículo es desarrollar las bases conceptuales, desde una perspectiva biológica, para la evaluación de la relación dosis-exposición. Incluye las relaciones entre la exposición y la dosis interna del tejido "blanco", la "relación dosis-exposición", y la relación entre la dosis en el tejido y el efecto adverso. Estas relaciones se utilizarán en el desarrollo del concepto de un "índice de dosis" basado en los procesos biológicos que definen el desarrollo de efectos adversos asociados con la exposición.

**Relación Dosis-Exposición**

Solo superficies externas tales como los ojos, tiene una relación muy estrecha entre exposición y concentración tisular para algunas sustancias. Incluso en las vías respiratorias, hay procesos e interacciones biológicos, que modifican rápidamente el aire inhalado de modo que éste no es equivalente a la exposición externa.

La Figura N° 3 muestra un modelo corporal simplificado utilizando compartimientos (Modelo Compartimental), donde el flujo sanguíneo transporta materiales tóxicos y sus metabolitos entre los diferentes compartimientos del modelo. El vapor inhalado es transportado, en una primera etapa, directamente al cerebro. En los pasos sucesivos, aproximadamente el 25% del vapor pasa a través del hígado antes de ir al cerebro, lo cual puede incrementar la toxicidad si el agente es metabólicamente activado o, disminuirla, si el agente es detoxificado.

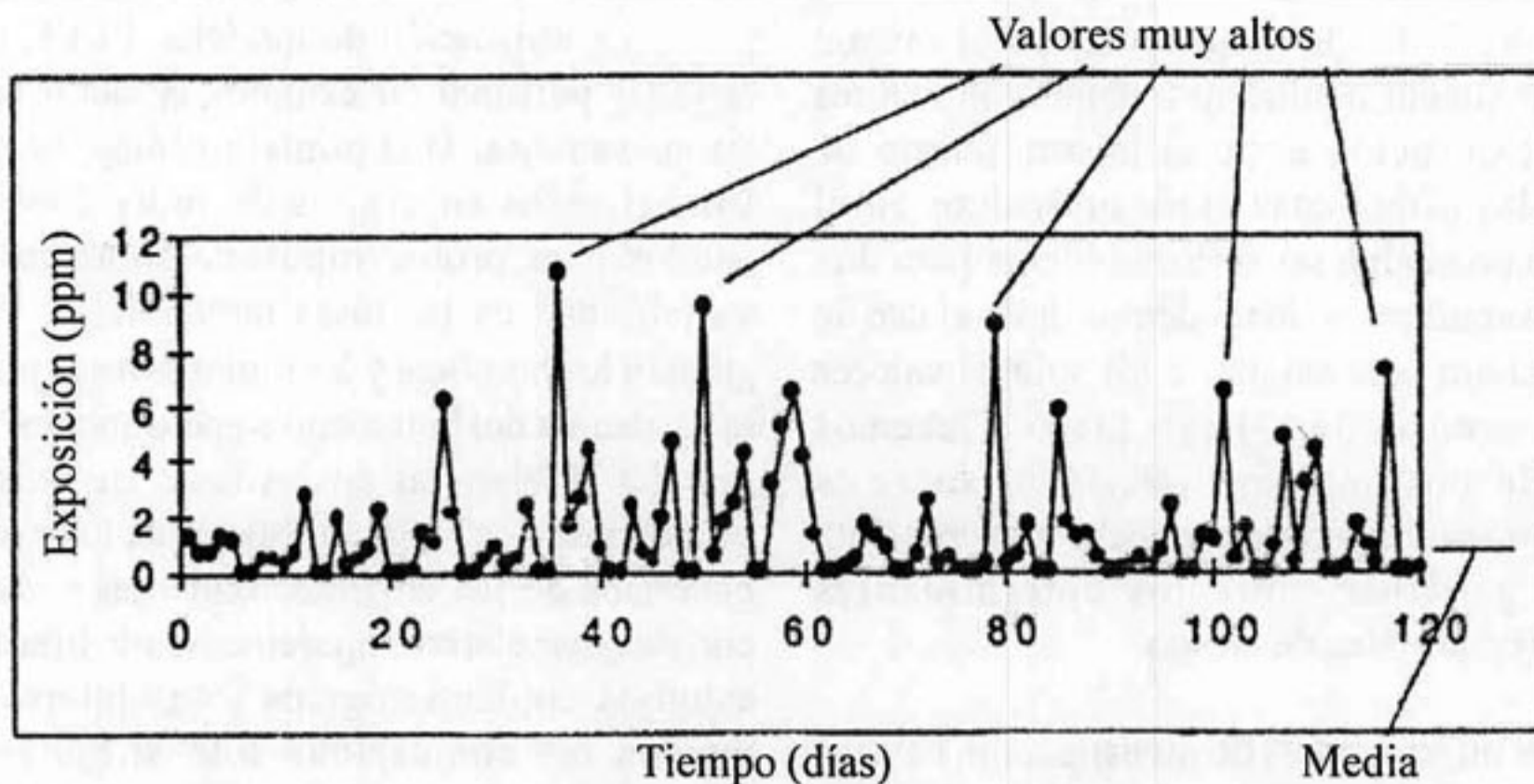
La exposición es generalmente muy variable en el tiempo, ya sea que se estudie minuto a minuto, o en períodos de días o semanas, lo que hace que la relación entre la exposición y concentración tisular en el tiempo, sea muy compleja. La Figura N° 4 muestra un ejemplo de la variación interdiaria en la concentración en el aire tenida por un trabajador petroquímico. Variaciones similares las podemos encontrar en cualquier agente, incluidos los agentes físicos tales como ruido o las radiaciones electromagnéticas. Las actividades o tareas de la ocupación pueden colocar a los trabajadores en un área de producción definida, sin embargo, va a existir un amplio rango de variación durante el desarrollo de la jornada de trabajo tanto de la distancia del trabajador con respecto a la fuente de emisión,



**Modelo PBPK - Parámetros**

- $V_x$  = Volumen "x" en el órgano
- $Q_x$  = Tasa de flujo sanguíneo "x"
- $Q_p$  = Tasa de ventilación alveolar
- $P_{x/b}$  = Coeficiente de partición órgano/sangre
- $P_{b/a}$  = Coeficiente de partición sangre/aire

**Figura N° 3.** Modelo Fisiológico - Farmacocinético (PBPK en inglés) de un agente aerosol absorbido por inhalación. (Esto puede ser utilizado para estimar la dosis en el órgano "blanco"). El metabolismo también puede llevar a los procesos de activación y detoxificación.



**Figura N° 4.** Variabilidad de la exposición de trabajadores petroquímicos basadas en observaciones de exposición butadieno. Se asume una media geométrica de 1.0 ppm (un estimado de la media) y una desviación estándar geométrica de 3,0. Se puede observar la ocurrencia de muy altas exposiciones.

como la tasa de emisión de contaminante de la fuente y su distribución en el tiempo. Tareas diferentes tienen distintas maneras y formas de exposición. La naturaleza de las variaciones en la exposición ha sido estudiada recientemente por Kromhout y colaboradores (1993). Debido a que el metabolismo y muchos otros procesos pueden ser no lineales a altas concentraciones tisulares, estas variaciones de la exposición tienen importantes implicaciones para la relación dosis-exposición (Smith, 1992). Por esta razón es que necesitamos una herramienta que nos permita entender esta compleja relación, y esta herramienta es el llamado modelo farmacocinético.

El dinámico proceso fisiológico y bioquímico, que determina la relación entre exposición y dosis puede ser descrito por los modelos farmacocinéticos (Smith, 1985; Gargas, et al, 1995). Estos modelos son análogos al modelo de ventilación ampliamente usado por los higienistas ocupacionales para ambientes con atmósferas bien mezcladas para entender la dinámica de la concentración en el aire. En lugar de un ambiente con una atmósfera bien mezclada con aire fluyendo, tenemos un arreglo de 4-6 compartimentos que tienen sangre fluyendo a través de ellos desde el sistema circulatorio como se muestra en la Figura N° 3. Perfiles del tiempo de exposición medidos o simulados pueden ser procesados con este tipo de modelo para examinar como la dosis tisular cambia como una función del tamaño del cuerpo, la actividad, tasa de metabolismo y otros parámetros fisiológicos y bioquímicos.

#### Importancia de las diferencias individuales

Además de intentar mejorar la estimación de la dosis, hay una tendencia en la investigación epidemiológica y toxicológica para focalizarse en las diferencias entre individuos, especialmente en el metabolismo determinadas genéticamente. Los individuos pueden tener grandes diferencias en la cantidad y actividad de las enzimas metabólicas. Si el agente activo de un efecto (entrada de un tóxico al organismo) es activado metabólicamente y/o enzimáticamente detoxificado, estas diferencias pueden resultar en dosis diferentes en el tejido "blanco" para una idéntica exposición. Las diferencias individuales en las tasas de la enzima P450 puede excederse en tres veces, y una forma variante de la enzima humana epóxido hidralasa tiene 40% menos actividad que la forma predominante entre caucásicos (McGlynn, et al, 1995). Estas diferencias no son únicas para estas enzimas, nuevos polimorfismos en otras importantes enzimas se están descubriendo regularmente.

Hay también un creciente reconocimiento de la importancia de las diferencias en las exposiciones ocupacionales. Kromhout y colaboradores (1993), han demostrado que pueden haber grandes diferencias en exposiciones entre individuos que realizan las mismas tareas. Aunque solo hay información referencial sobre las causas de estas diferencias de exposición, es un área importante y de actualidad en el campo de la investigación en Salud Ocupacional. Estas grandes

diferencias entre individuos que realizan el mismo trabajo pueden quedar ocultas al trabajar con valores promedio de exposición entre el mismo puesto de trabajo. Grandes diferencias entre individuos en el mismo trabajo presentan un serio problema para una de las piedras angulares de la epidemiología: el uso de historias de trabajo para asignar a los sujetos valores promedio de exposición a largo plazo. Debemos incrementar la información individual sobre la exposición para sacar máximo provecho a la creciente información genética sobre los determinantes individuales y personales de riesgo.

Nuestras interrogantes de investigación básicas de higiene ocupacional permanecen: ¿Cuál es el riesgo cuantitativo de la exposición? ¿Cómo podemos controlar mejor la exposición para minimizar o eliminar el riesgo? Es claro que debemos considerar directamente las diferencias individuales en exposición, factores genéticos y otros factores, porque en conjunto, ellos van a controlar la dosis del tejido "blanco" que en definitiva determina el riesgo individual. A continuación vamos a centrarnos en el desarrollo de la base conceptual para la relación dosis-exposición individualizada y su aplicación en los estudios epidemiológicos y de reducción de riesgos.

### **Evaluación de las relaciones de dosis-exposición personales**

Los modelos fisiológico-farmacocinéticos (PBPK), tales como el que se muestra en la Figura N° 3, han sido usados para describir relaciones cuantitativas de dosis-exposición tanto para animales como para humanos (Gargas, et al, 1995; Ballew, et al, 1995; Smith, 1992). Los modelos PBPK pueden ser usados para describir relaciones *individuales* cuantitativas de dosis-exposición mediante la medición de variables claves, tales como la tasa metabólica, los coeficientes de partición aire-sangre, peso, estatura y ventilación pulmonar, pero estos elementos -hasta el presente- no han sido considerados en los estudios epidemiológicos como una forma de controlar las diferencias individuales. Sin embargo, las variaciones interindividuales en parámetros fisiológicos y metabólicos han sido estudiadas y han demostrado ser una importante fuente de la variación de la población. Esto ha sido usado en metodologías de evaluación de riesgo (risk assessment) para explorar las variaciones de una población en relación a la susceptibilidad hacia algunos materiales tóxicos (Gargas, et al, 1995).

La utilización de modelos PBPK para estimar la dosis personal en estudios epidemiológicos tiene varias ventajas. Una primera ventaja se refiere a que los hallazgos en grupos de individuos pueden ser usados para probar hipótesis sobre las fuentes de variabilidad en las tasas metabólicas. Por ejemplo: ¿tienen los hombres y las mujeres tasas promedio para la oxidación del butadieno a epoxibuteno? ¿Es qué hay grandes diferencias en las tasas de oxidación entre grupos raciales? ¿Están asociadas los polimorfismos genéticos de las enzimas oxidantes y detoxificantes con riesgos relativos aparentemente diferentes? En los estudios epidemiológicos estas interrogantes solo pueden ser contestadas solo si las exposiciones individuales son conocidas. Si las exposiciones no son conocidas, los extensos errores en la clasificación van a tender a oscurecer los efectos de las diferencias genéticas. De la misma forma, si solo las diferencias de exposición son conocidas, la gran variabilidad en dosis personales asociadas con diferencias genéticas puede ocultar los efectos de la exposición. Este último problema puede explicar por qué muchos estudios sobre los agentes activados metabólicamente no han observado diferencias en el riesgo asociado con diferencias en las exposiciones.

Una segunda ventaja es que un modelo PBPK bien caracterizado puede ser usado para la estimación de dosis en tejidos para los estudios epidemiológicos (Smith, 1987, 1992). Enfoques epidemiológicos tradicionales, tales como el uso de la exposición acumulada no reflejan las diferencias en metabolismo entre los sujetos, ni las diferencias en intensidad de exposición (Smith, 1992). Los modelos PBPK pueden ser adecuados al considerar las variaciones entre individuos en el tamaño de compartimentos tisulares, en la ventilación pulmonar y tasa de flujo sanguíneo y procesos fisiológicos y aquellos procesos físico químicos, como el transporte por difusión, que operan de la misma forma para todos los individuos. Esto puede ser resuelto mediante los modelos paramétricos basados en las dimensiones corporales. Las variaciones en las tasas metabólicas son más complejas y no existen datos poblacionales.

Smith ha explorado la aplicación del modelaje PBPK en estudios ambientales (Smith 1987, 1992). Existen variaciones importantes entre la variabilidad de la exposición y los procesos metabólicos no lineales que pueden afectar la relación exposición-respuesta observada en un estudio epidemiológico (Smith, 1992). Una de las limitaciones importantes de este enfoque

en estudios epidemiológicos es la gran variación poblacional en la tasa metabólica, tanto en la formación como en la detoxificación de metabolitos tales como los epóxidos. A menos que la tasa individual pueda ser estimada, o la variabilidad sea reducida mediante el uso de tasas para subpoblaciones (edad, sexo, raza, etc.), el uso de tasas metabólicas para poblaciones grandes puede introducir variaciones considerables y posibles errores de clasificaciones en el cálculo de las dosis tisulares. Es necesario realizar estudios para medir las variaciones en el metabolismo y la variabilidad en el riesgo individual introducidas por las diferencias en las dosis.

### Un nuevo paradigma para la evaluación de la exposición en epidemiología

La epidemiología clásica es fundamentalmente un análisis de población basado en asociaciones entre eventos estáticos modificados por las características de los sujetos y que generalmente evita consideraciones directas sobre el mecanismo de la enfermedad (Kriebel, 1993). En este contexto "exposición" es precisamente otro evento, un factor categórico (expuesto: sí/no), que puede ser asociado con la ocurrencia de una enfermedad. Esta concepción es derivada de los orígenes de la epidemiología en el análisis de las enfermedades epidémicas donde los casos de enfermedad eran los eventos resultantes y los mecanismos causales eran inciertos o desconocidos. Los estudios epidemiológicos de enfermedades crónicas han forzado algunas modificaciones en el enfoque pero no ha cambiado el concepto general que asocia la exposición con el evento resultante. (Nota: "*exposición*" en negrillas y cursiva será utilizada para identificar variables de eventos epidemiológicos, como opuesto al proceso dinámico de exposición en el cual es la variación temporal del contacto externo con el agente y el cual es medido con un muestreo ambiental).

La evaluación de las relaciones *exposición*-respuesta es necesaria para establecer causalidad y es un problema central en epidemiología ocupacional (Checkoway, et al, 1996). Ha habido algunos esfuerzos por parte de Checkoway y otros investigadores para adoptar representaciones toxicológicas de la dosis en los tejidos "blancos". Ellos definen la dosis tisular como la cantidad de agente activo en el tejido "blanco" integrada en un período de tiempo relevante para el efecto y es considerada la causa próxima del efecto. Checkoway y colaboradores (1996) han señalado que idealmente la especificación de la dosis epidemiológica

debe estar mecánicamente relacionada con resultado (de salud). Sin embargo, ellos también establecen que debido a la incertidumbre sobre los mecanismos, la dosis no debería ser estimada en función de reducir el error global en las variables de *exposición*. Mas recientemente, Checkoway y colaboradores (1996) han recomendado que las variables epidemiológicas usadas para evaluar la relación *exposición*-respuesta sean estructuradas dependiendo de la hipótesis previa sobre las asociaciones causales y el nivel de información disponible para estimar cuantitativamente la exposición.

La refinación de las variables de exposición cruda con estimados de dosis no tiene nada que ver con el problema conceptual fundamental. El problema fundamental es que **la relación entre efectos a la salud y exposición no es una asociación estática de eventos relacionados sino que las relaciones son el resultado de la asociación de procesos dinámicos mecánicos que ocurren en el tiempo**. A pesar de la falta de conocimiento del investigador acerca de los mecanismos, es decir, la no existencia de hipótesis previa, la realidad subyacente es un proceso mecánico. Consecuentemente, las variables epidemiológicas de *exposición* son todos los índices de dosis, aún si ellos son solamente categorías de trabajo o años trabajados. Es importante evaluar la utilidad y las limitaciones de todas las variables de *exposición* epidemiológica en ese contexto.

Debido a los errores en la definición de las medidas de exposición, existe un rango de incertidumbre en los mecanismos de los efectos. Estos errores han recibido considerable atención por parte de los investigadores recientemente. La especificación equivocada de los mecanismos (incluso implícitamente), y subsecuentemente la dosis estimada, es un problema separado de la medición de los errores. Errores en la medición de la exposición producen clasificación errónea en las variables de *exposición*, pero errores en la especificación de las dosis mecánicas pueden producir tanto una clasificación errónea como sesgos (Kriebel, 1993). Desafortunadamente, el problema del sesgo no se puede eludir evitando el uso de estimaciones mecánicas de la dosis porque el mecanismo es inherente en la relación entre variables de *exposición* y la respuesta. Si no se especifica un modelo dosimétrico, sino que por el contrario, se utilizan variables empíricas, el problema va a persistir debido a que todas las variables epidemiológicas de *exposición* contienen criterios implícitos referidos a

los mecanismos subyacentes. Esto es obvio al comparar las variables de *exposición* utilizadas en los estudios sobre efectos agudos versus los estudios sobre efectos crónicos. Otros ejemplos se observan para variables empíricas de uso común que se presentan en la Tabla N° 1. Seixas y colaboradores (1993) propusieron un interesante enfoque por medio del modelaje empírico que utiliza un índice de *exposición* con variables ponderadas y parámetros exponenciales no lineales que pueden ser ajustados a los datos sin premisas apriorísticas en relación al modelo dosimétrico. Sin embargo, la interpretación *post hoc* de los hallazgos todavía se basan en mecanismos que producen el tipo de relaciones observadas.

El rápido desarrollo de la evaluación de riesgos (risk assessment) ha forzado el uso del análisis mecánico en la proyección de riesgos a la salud del ser humano producto de las sustancias tóxicas (Gargas, et al, 1995; Hayes, 1992; Becking, 1995). Con el

desarrollo de la biología molecular se ha comenzado a entender los mecanismos subyacentes de toxicidad, carcinogenicidad y otros procesos que generan efectos adversos a la salud. Esta situación mejorará con el desarrollo de modelos más refinados.

**Un Modelo Conceptual Dinámico para los estudios epidemiológicos de Dosis-Respuesta**

Es tiempo para cambiar a la concepción mecánica del proceso de la enfermedad resaltando la evaluación de la relación dosis-respuesta en la epidemiología ocupacional de manera que la información obtenida en el laboratorio de toxicología pueda ser utilizada de manera apropiada para el diseño y análisis de los estudios de campo. Aún si no existe conocimiento sobre un mecanismo determinado, una evaluación mecánica basada en la naturaleza general de los efectos a la salud y sus aparentes tasas de desarrollo pueden aclarar las premisas sobre las que

**Tabla N° 1**  
**Ejemplo de Criterios Implícitos de Dosis en Variables Epidemiológicas Comunes de Exposición y Posibles Fuentes de Sesgo**

Variable de "Exposición"	Criterios Implícitos de Dosis *
<b>Denominación del Puesto</b>	<p>Todos los individuos en un puesto con igual denominación tienen la misma intensidad y duración de la exposición y se produce la misma cantidad de efectos</p> <p>Las diferencias reales entre puestos con la misma denominación, y las estrategias desarrolladas por los trabajadores para realizar la actividad pueden generar sesgos.</p>
<b>Años de Trabajo (Antigüedad)</b>	<p>Cada año tiene la misma intensidad de exposición y no hay variaciones en el tiempo, de manera que cada año produce la misma cantidad de efecto.</p> <p>Las variaciones reales en intensidad y en el tiempo que pueden ocurrir pueden generar sesgos.</p>
<b>Años de Exposición</b>	<p>Cada año tiene la misma intensidad de exposición y no hay variaciones en el tiempo, de manera que cada año produce la misma cantidad de efecto.</p> <p>Las variaciones reales en intensidad y en el tiempo que pueden ocurrir pueden generar sesgos.</p>
<b>Exposición Acumulada</b>	<p>Exposiciones altas por períodos cortos son equivalentes a exposiciones bajas por largos períodos.</p> <p>Si hay efectos No Lineales para bajas o para altas exposiciones (los umbrales de daños o la tasa de dosis son importantes), se pueden inducir sesgos.</p>
<b>Exposición Promedio</b>	<p>La duración de la exposición es irrelevante; los efectos son reversibles y todos los sujetos expuestos han alcanzado el <i>estado de equilibrio (steady state)</i>.</p> <p>Los sujetos con exposiciones muy cortas para alcanzar el <i>estado de equilibrio</i>, o muy largas tal que tengan efectos crónicos acumulativos, pueden inducir sesgos.</p>
<p>* Estos criterios son implícitos si la variable de exposición es para obtener valores cuantitativos en relación al riesgo de enfermarse.</p>	



se estructuraron los criterios de definición de la dosis, como es mostrado en la Tabla N° 1, las cuales pueden ser inadecuadas para estudios de generación de hipótesis.

El cambio de las bases conceptuales de un evento estadístico de exposición a un proceso dinámico, va a conducir a un modelo diferente de representación de estas relaciones. Los estudios clásicos epidemiológicos pueden normalmente ser representados en tablas tetracóricas (2x2) de exposición versus efecto. El tiempo, en esta concepción, es una variable estática porque se requiere de algún período de exposición que preceda al efecto y su influencia sobre éste puede necesitar ser precedido por una inducción o por un período de latencia. Checkoway y colaboradores (1996) señalan que la naturaleza de esta inducción e intervalo de latencia son una función de los mecanismos. Estos efectos funcionan como un factor de ponderación temporal para la exposición.

Dado el rápido incremento en la información de los procesos mecánicos, un modelo matemático más adecuado parte de la utilización de las ecuaciones diferenciales que incorporando explícitamente la variable tiempo como parte del proceso. Para algunas respuestas, como es el caso de las que tienen comportamientos no lineales, o están desfasadas en el tiempo, o discontinuas, o las que generan respuestas cuantales producidas por efectos estocásticos, requieren de formas complejas. Este tipo de representación es mucho más próxima a los procesos celulares y/o moleculares que las tablas 2x2.

Esta concepción de la relación dosis-respuesta puede aparentemente producir formas lineales, como es el caso de la exposición a polvo de sílice cristalino y cambios en las radiografías de tórax (Smith, 1985). Sin embargo, Smith ha mostrado que hay situaciones en que la relación dosis-respuesta puede no ser una función lineal de la exposición y el tiempo. Hay una variedad de formas no lineales de la relación dosis-respuesta que pueden ser observadas, incluyendo dosis logísticas y logarítmicas. La selección de la relación matemática en cada caso dependerá de los mecanismos biológicos de los efectos a la salud y de la variable resultante. Puede ser importante introducir variables secundarias o modificadores de respuesta tales como las exposiciones simultáneas a otros agentes y características de los sujetos tales como edad, sexo, y características genéticas. En algunos casos, la relación puede estimarse a través de una tabla 2x2, pero existen muchas relaciones complejas que no pueden ser representadas adecuadamente por una tabla de este tipo.

El valor de esta conceptualización es la dimensión temporal cuando es apropiadamente representada y focaliza la atención sobre los mecanismos biológicos que relaciona la exposición con los efectos. No hay una representación única de la dosis que se ajuste a todos los tipos de defectos. El uso de un inapropiado índice de dosis produciría errores de clasificación y sesgos en el análisis que alterarían la relación entre la dosis y la respuesta. En el peor de los casos esto puede enmascarar totalmente la relación verdadera.

### **Problemas para la estimación de las dosis a partir de las exposiciones**

En las primeras etapas de la investigación de un nuevo riesgo, es probable que no exista suficiente información tanto de los efectos como de los posibles agentes para establecer el índice de dosis más adecuado, de manera que se deberían establecer índices diferentes o puede ser usado el enfoque de Seixas y colaboradores (1993). En la medida que se realicen más estudios mecánicos de laboratorio, se podrán desarrollar estimados de dosis más refinados.

Los ambientes ocupacionales son frecuentemente muy complejos. Por ejemplo, en un taller de reparación de autobuses diesel, será muy difícil medir todos los productos químicos que, en forma gaseosa o de partículas, son inhalados por los trabajadores. La evaluación de la exposición para caracterizar los peligros ambientales en este tipo de establecimiento, debería realizarse sobre la base de criterios biológicos. Cuando tratamos con exposiciones mixtas altamente complejas, necesitamos usar criterios biológicos para definir los componentes de interés. Este enfoque simplifica y a la vez hace más complejo el problema de la evaluación. El problema se simplifica porque todos los centenares de componentes que causan peligro no son de igual interés, solo aquellos que contribuyan a peligro. El problema se hace más complejo porque debemos identificar sólo aquellos componentes que probablemente contribuyen con el efecto a estudiar. Una solución parcial para identificar los componentes que causan el daño es el uso de "marcadores" de exposición. Por ejemplo, la nicotina ha sido usada en forma exitosa para indicar la presencia de humo de tabaco ambiental (Hammond, 1991). Esta es sólo una solución parcial porque el uso de marcadores presume una relación aproximadamente constante entre el marcador y el o los agentes presentes en la mezcla, y no es inusual que la composición de mezclas complejas varíe sustancialmente dependiendo del establecimiento.

## Bibliografía

- Ballew MA, Kriebel D, Smith TJ. (1995). Epidemiologic application of a dosimetric model of dust overload. *Am. J. Epidemiol.* **141**: 690-696.
- Becking GS. (1995). Use of mechanistic information in risk assessment for toxic chemicals. *Toxicol. Letters* **77**: 15-24.
- Checkoway H, Seixas NS, Demers PA. (1996). Influence of occupational exposure assessment on epidemiologic inferences. *Occup. Hyg.* **3**: 7-21.
- Gargas ML, Medinsky MA, Andersen ME. (1995). Pharmacokinetic modeling approaches for describing the uptake, systemic distribution, and disposition of inhaled chemicals. *Crit. Rev. Toxicol.* **25**: 237-254.
- Greim H, Csanady G, Filser JG, Kreuzer P, Schwarz T, Wolff T, Werner S. (1995). Biomarkers as tools in human health risk assessment. *Clinical Chem.* **41** (12B Part 2 Suppl S): 1804-1808.
- Hammond SK. (1991). The use of markers to measure exposures to complex mixtures. In: Rappaport SM, Smith TJ. *Exposure assessment for epidemiology and hazard control*. Industrial series. Chelsea, MI, pp 53-66.
- Hayes RB. (1992). Biomarkers in occupational cancer epidemiology: considerations in study design. *Environ. Health Perspect.* **98**: 149-154.
- Kriebel D, Sama SR y Cocanour B. (1993). Reversible pulmonary responses to formaldehyde. A study of clinical anatomy students, "*Am Rev Respir Dis*", **148** (6Pt 1): 1509-15.
- Kromhout H, Symanski E, Rappaport SM. (1993). A comprehensive evaluation of within-and between worker components of occupational exposure to chemical agents. *Annals Occup. Hygiene* **37**: 253-270.
- McGlynn KA, Rosvold EA, Lustbader ED, Hu Y, Dlapper ML, Zhou T, Wild CP, Xia X-L, Baffoe-Bonnie A, Ofori-Adjei D, Chen G-C, London WT, Shen F-M, Buetow KH. (1995). Susceptibility to hepatocellular carcinoma is associated with genetic variation in the enzymatic detoxification of aflatoxin B1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**: 2384-2387.
- McMichel AJ. (1994). Invited commentary – "Molecular Epidemiology": new pathway or new travelling companion? *Am J Epidemiol.* **140**: 1 – 11.
- Menzel DB. (1995). Extrapolating the future: research trends in modeling. *Toxicol. Letters* **79**: 299-303.
- Sexton K, Callahan MA, Bryan EF. (1995). Estimating exposure and dose to characterize health risks: the role of human tissue monitoring in exposure assessment. *Environ. Health Perspect.* **103** (Suppl. 3): 13-30.
- Seixas NS, Robins TG, Becker MP. (1993). A novel approach to the characterization of cumulative exposure for the study of chronic occupational disease. *Am. J. Epidemiol.* **137**: 463-471.
- Smith TJ. (1995). Development and application of a model for estimating alveolar and interstitial dust levels. *Annals Occup. Hyg.* **29**: 495-516.
- Smith TJ. (1987). Exposure assessment for occupational epidemiology. *Am. J. Ind. Med.* **12**: 249-268.
- Smith TJ. (1992). Occupational exposure and dose over time: limitations of cumulative exposure. *Am. J. Ind. Med.* **21**: 35-51.
- Söderkvist P, Axelson O. (1995). On the use of molecular biology data in occupational and environmental epidemiology. *J. Occup. Environ. Med* **37**: 84-90.