



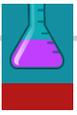
La salud
es de todos

MinSalud

Documento técnico

Generalidades sobre compatibilidad
toxicológica





Generalidades sobre compatibilidad toxicológica

Grupo de Evaluación de Riesgos en
Inocuidad de Alimentos ERIA y Plaguicidas

Instituto Nacional de Salud
Ministerio de Salud y Protección Social
República de Colombia

Bogotá D.C. 2019

Generalidades sobre compatibilidad toxicológica

Instituto Nacional de Salud (INS). Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas.

Bogotá D.C. 2019

ISSN: 2422-0965

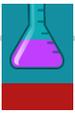
Para citar: Instituto Nacional de Salud; Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos y Plaguicidas (ERIA). Generalidades para la evaluación de compatibilidad toxicológica.

Todos los derechos reservados. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos autoriza la reproducción y difusión del material contenido en esta publicación para fines educativos y otros fines NO comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, especificando claramente la fuente. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos prohíbe la reproducción del material contenido en esta publicación para venta, reventa u otros fines comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Estas solicitudes deben dirigirse al Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos y Plaguicidas (ERIA).

Para solicitudes y comentarios comuníquese a: Avenida calle 26 No 51-20, Bloque B Of. 250 o al correo electrónico eria@ins.gov.co; ERIA 2019

Todos los derechos reservados ©

Colombia 2019



Martha Lucía Ospina Martínez

Directora General Instituto Nacional de Salud

Franklyn Edwin Prieto Alvarado

Director de Vigilancia y Análisis de
Riesgo en Salud Pública

Hernán Quijada Bonilla

Subdirector de Análisis de Riesgo y
Respuesta Inmediata

Diana Walteros Acero

Subdirector de Prevención Vigilancia y
Control en Salud Pública

Iván Camilo Sánchez Barrera

Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de
Alimentos (ERIA) y Plaguicidas

Grupo de Comunicación del Riesgo



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Juan Pablo Uribe Restrepo
Ministro de Salud y Protección Social

Diana Isabel Cárdenas Gamboa
Viceministra de Protección Social

Iván Darío González Ortiz
Viceministro de Salud Pública y Prestación
de Servicios

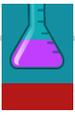
Aida Milena Gutiérrez Álvarez
Dirección de Promoción y Prevención

Sandra Lorena Girón Vargas
Dirección de Epidemiología y Demografía



La salud
es de todos

MinSalud



Grupo de redacción

Edna Margarita Sánchez León

Médica Cirujana,
Especialista en Epidemiología Clínica,
MSc. en Toxicología

REVISORES CIENTÍFICOS

Nacionales

Karla Mabel Cárdenas Lizarazo

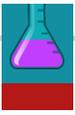
Médica Cirujana, MSc. en Toxicología

Iván Camilo Sánchez Barrera

Ingeniero Químico. Esp, MSc. en Ciencia y

Tecnología de Alimentos

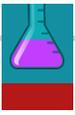
Instituto Nacional de Salud



Contenido

Contenido	8
Resumen	10
1. Introducción	11
1.1. Aditividad	11
1.2. Potenciación	12
1.3. Sinergismo	12
1.4. Antagonismo	13
1.5. Efectos secuenciales	13
2. Modelo para calcular la toxicidad aguda teórica de varias sustancias	14
3. Modelo para calcular la toxicidad aguda teórica de varias sustancias	15
3.1. Efectos secuenciales	15
3.2. Adición de respuesta	16
Interacciones	17
4. Índice de peligro	19
5. Acrónimos, siglas y abreviaturas	22

6. Referencias



Resumen

Los efectos de las mezclas y las interacciones sinérgicas de los productos químicos en las mezclas son un área de gran preocupación para el público y autoridades regulatorias. La principal preocupación es si algunos químicos pueden mejorar el efecto de otros químicos, de modo que conjuntamente ejercen un efecto mayor de lo previsto. Este fenómeno se llama sinergia (1).

La sinergia es la cooperación de dos agentes a un mismo fin. De esta cooperación podrá resultar un efecto equivalente a la suma de cada agente (sinergia aditiva) o un efecto aún mayor (sinergia de potenciación). También se han abordado las mezclas de sustancias químicas como aditivas, antagonistas y potenciadas. Existen diferentes modelos para evaluar la compatibilidad toxicológica aguda, subcrónica y crónica de varias sustancias que se absorben de forma simultánea. Este es un documento preliminar, insumo para la elaboración de una metodología para evaluar la compatibilidad toxicológica de la mezcla de ingredientes activos en formulaciones de plaguicidas.

1. Introducción

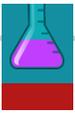
La toxicología tradicional se dirige a los efectos tóxicos de las sustancias químicas individuales e incluso algunos efectos de las mezclas (aditividad, potenciación y sinergismo), pero no considera para los efectos observados las mezclas químicas. Esto a menudo produce efectos inexplicables cuando las exposiciones son a mezclas de productos químicos hidrofílicos y lipofílicos (2).

Los efectos de las mezclas de sustancias químicas y las interacciones de las mismas son un área de gran preocupación para la población y las autoridades regulatorias. La principal inquietud es la compatibilidad toxicológica, teniendo en cuenta que algunas sustancias químicas pueden mejorar el efecto de otras sustancias químicas, de modo que conjuntamente ejercen un efecto mayor de lo previsto (1,3). Esta mezcla de sustancias químicas generan efectos que tradicionalmente, se han abordado como aditivas, antagonistas, potenciadas o sinérgicas. Estos efectos secuenciales se mencionan a continuación:

1.1. Aditividad

Los efectos aditivos ocurren cuando dos o más sustancias con la misma toxicidad (por ejemplo, tienen el mismo órgano diana) están presentes en la formulación. El efecto total o aditivo es la suma de los efectos individuales. Los efectos aditivos son observados cuando las mezclas consisten en especies que son similares, es decir, actúan de forma idéntica en un órgano diana. Los efectos aditivos pueden ser observados, por ejemplo, cuando la mezcla de dos compuestos, cada uno por debajo del nivel sin efecto observado (NOEL), genera un efecto tóxico pronosticado cuando la suma de sus concentraciones es mayor que el nivel umbral para la acción tóxica (2).

- Ejemplos de mezclas químicas que producen efectos aditivos:
- n-Hexano y methyl-n-butyl cetona (neuropatía periférica).
- Tricloroetileno y tetracloroetileno (toxicidad hepática y renal).



- Tolueno y xileno (pérdida de la función cerebral).

1.2. Potenciación

Un efecto de potenciación es observado cuando el efecto de la sustancia química es mejorado por la presencia de uno o más compuestos que son solo ligeramente activos. Un compuesto puede potenciar en un segundo un efecto toxicológico, produciendo los mismos metabolitos en el cuerpo (2).

Ejemplos de las mezclas químicas que producen efectos de potenciación:

- Éster de organofosforotiolados potencian el malathion (Sistema Nervioso Central).
- Isopropanol potencia el tetracloruro de carbón (toxicidad hepática).
- Metil etil cetona potencia el n-hexano (nervios del SNC y SNP)

1.3. Sinergismo

El sinergismo es observado cuando el efecto de exposición a las mezclas es mucho mayor o diferente de lo esperado de un efecto aditivo. En tal caso, la exposición a mezclas de sustancias químicas que son sustancialmente diferentes la una de la otra, induce respuestas no predichas por la toxicología conocida de la especie química individual. Cuando los efectos sinérgicos son observados, uno de los químicos de la mezcla cambia la respuesta en el cuerpo de forma cualitativa o cuantitativa. Una respuesta cuantitativa da como resultado una respuesta mucho mayor de lo que se observaría para un efecto aditivo. Un efecto cualitativo resulta en el ataque a un órgano diana que no ha sido predicho (2).

Ejemplos de mezclas químicas que producen sinergismo y sus efectos:

- Nitrato y aldicarb (sistema inmune, endocrino y nervioso).
- Disulfuro de carbono y tetracloruro de carbono (sistema nervioso).
- Cigarrillo y óxido nítrico (carcinogénico).

1.4. Antagonismo

El antagonismo ocurre cuando dos sustancias químicas interfieren entre sí con cada efecto. El resultado es una reducción en el efecto previsto para las especies de forma individual. Las mezclas antagonistas no necesitan ser estructuralmente similares. Una especie puede estimular el metabolismo de una segunda o de alguna forma interferir con la absorción. El antagonismo puede ser considerado la antítesis del sinergismo (2).

Ejemplos de las mezclas químicas que producen antagonismos y sus efectos son:

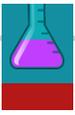
- Dicloro difenil tricloroetano (DDT) y paratión (DDT induce y paratión inhibe la actividad enzimática).
- Oxígeno y monóxido de carbono (el oxígeno compite con el monóxido de carbono por los sitios de receptor).
- Tolueno y benceno (el tolueno inhibe el benceno en el metabolismo y reduce su toxicidad).

1.5. Efectos secuenciales

Los efectos secuenciales surgen cuando una sustancia química se absorbe primero y la segunda sustancia se absorbe en un tiempo finito, pero importante, a partir de esto, lo que resulta es un efecto no observado para la exposición a cualquiera de las dos sustancias químicas (2).

Ejemplos de este efecto se describen a continuación:

- La administración de etanol o acetona previa a la administración de acetaminofén resulta en un incremento marcado de hepatotoxicidad por acetaminofén (debido a la enzima de inducción por etanol).
- Pretratamiento con dietil maleato aumenta la toxicidad del bromobenceno (debido a la depleción del glutatión por dietil maleato).
- Daño individual hepático, tales como alcohol que induce cirrosis, aumento del efecto hepatotóxico que aquellos que previamente no producían daño.



2. Modelo para evaluar la toxicidad aguda teórica de varias sustancias

La sinergia es la cooperación de dos agentes a un mismo fin. De esta cooperación podrá resultar un efecto equivalente a la suma de cada agente (sinergia aditiva) o un efecto aún mayor (sinergia de potenciación). Para expresar gráficamente las posibilidades de interacción de dos sustancias, antagonismo o sinergia (con efecto aditivo o de potenciación), se puede considerar que, si un plaguicida A produce un efecto 7 y un plaguicida B produce un efecto 8, cuando se administran de forma simultánea, se pueden obtener tres resultados: un efecto menor (antagonismo), una suma o que sea mayor (sinergia) (4).

Por ejemplo:

Antagonismo $7+8=5$

Efecto aditivo $7+8=15$

Potenciación $7+8=50$

Existe un modelo para calcular la toxicidad aguda teórica de varias sustancias que se absorben de forma simultánea propuesto por Finney. Las sustancias deben actuar sobre los mismos receptores y producir efectos tóxicos agudos similares. Si f_A , f_B , f_C son las fracciones de absorción por vía dérmica, oral e inhalatoria de cada ingrediente activo, la dosis letal media de la mezcla vendrá dada por la Ecuación 1 (4):

Ecuación 1.

$$\frac{1}{DL_{50m}} = \frac{f_A}{DL_{50A}} + \frac{f_B}{DL_{50B}} + \frac{f_C}{DL_{50C}}$$

Cuando el resultado proporciona una DL_{50m} superior o inferior a la DL_{50} del producto formulado puede hablarse de antagonismo o potenciación.

3. Modelo matemático para evaluar la toxicidad aguda de una mezcla de sustancias

Los modelos matemáticos más simples para la acción conjunta suponen que no hay interacción en ningún sentido matemático. Describen la adición de dosis o de respuesta y están motivados por datos sobre efectos letales agudos de mezclas de dos compuestos (5).

3.1. Efectos secuenciales

La adición de dosis supone que los tóxicos en una mezcla se comportan como si fueran diluciones o concentraciones entre sí, por lo tanto, las pendientes verdaderas de las curvas de dosis-respuesta para el individuo los compuestos son idénticos, y la respuesta obtenida por la mezcla se puede predecir sumando las dosis individuales después de ajustar las diferencias en potencia; esto se define como la relación de dosis equitóxicas. La transformación probit normalmente hace que esta proporción sea constante en todas las dosis cuando se obtienen líneas rectas paralelas. Aunque esta suposición se puede aplicar a cualquier modelo, se ha utilizado con mayor frecuencia en toxicología con el modelo la logdosis de respuesta, que se utilizará para ilustrar el supuesto de adición de dosis (5):

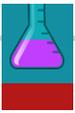
Suponga que dos tóxicos muestran las siguientes ecuaciones de respuesta probit de dosis logarítmica:

$$Y_1 = 0,3 + 3 \log Z_1$$

$$Y_2 = 1,2 + 3 \log Z_2$$

Donde Y_i es la respuesta probit asociada con una dosis de $Z_i = (i = 1, 2)$. La potencia, p , de tóxico # 2 con respecto al tóxico # 1 se define por la cantidad Z_1/Z_2 cuando $Y_1 = Y_2$ (dosis equitóxicas). En este ejemplo, la potencia, p , es aproximadamente 2. Adición de dosis supone que la respuesta, Y , a cualquier mezcla de estos dos tóxicos puede predecirse por

Ecuación 2.



$$Y = 0,3 + 3 \log(Z_1 + pZ_2)$$

Por lo tanto, dado que p se define como Z_1/Z_2 , la Ecuación 2 convierte esencialmente Z_2 en una dosis equivalente de Z_1 ajustando por la diferencia en potencia. Una forma más generalizada de esta ecuación para cualquier cantidad de tóxicos es:

Ecuación 3.

$$Y = a_1 + b \log(f_1 + \sum f_i p_i) + b \log Z$$

Donde:

a_1 = Intersección en y de la ecuación dosis-respuesta para la sustancia tóxica #1

b = Pendiente de las líneas de dosis-respuesta para las sustancias tóxicas

f_i = Proporción de la sustancia tóxica i -ésimo en la mezcla

p_i = Potencia de la sustancia tóxica i -ésimo con respecto al tóxico #1 (es decir, Z_1/Z_2)

Z = Suma de las dosis individuales en la mezcla

3.2. Adición de respuesta

La otra forma de aditividad se denomina adición de respuesta. Este tipo de acción conjunta supone que los dos tóxicos actúan sobre diferentes sistemas receptores y que la correlación de las tolerancias individuales puede variar de completamente negativa ($r = -1$) a completamente positiva ($r = +1$). La respuesta a una determinada concentración de una mezcla de sustancias tóxicas está completamente determinada por las respuestas a los componentes y el coeficiente de correlación por pares. Tomando p como la proporción de organismos respondiendo a una mezcla de dos tóxicos que evocan respuestas individuales de p_1 y p_2 , entonces (5):

$$P = P_1 \text{ Si } r = 1 \text{ y } P_1 \geq P_2$$

$$P = P_2 \text{ Si } r = 1 \text{ y } P_1 < P_2$$

$$P = P_1 + P_2(1 - P_1) \text{ Si } r = 0$$

$$P = P_1 + P_2 \text{ Si } r = -1 \text{ y } P \leq 1$$

Interacciones

Todos los modelos anteriores no asumen interacciones, por lo tanto, no incorporan mediciones de efectos sinérgicos o antagónicos. Para medir interacciones tóxicas para mezclas de dos compuestos, se modificó la Ecuación 3 para la adición de dosis (5):

Ecuación 4.

$$Y = a_1 + b \log(f_1 + pf_2 + K[pf_1f_2]^{0,5}) + b \log Z$$

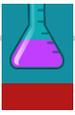
Donde a_1 , b , f_1 , f_2 , p y Z se definen como antes, y K es el coeficiente de interacción. El valor positivo de K indica sinergia, un valor negativo indica antagonismo y un valor de cero corresponde a la adición de dosis como en la Ecuación 3. La ecuación supone una interacción constante a lo largo de todo el rango de proporciones de componentes individuales. Para dar cuenta de tales patrones asimétricos de interacción, se propuso lo siguiente modificación a la Ecuación 4 (5):

Ecuación 5.

$$Y = a_1 + b \log(f_1 + pf_2 + K_1f_1[pf_1f_2]^{0,5} + K_2f_2[pf_1f_2]^{0,5}) + b \log Z$$

En el que $K[pf_1f_2]^{0,5}$ se divide en dos componentes, $K_1f_1[pf_1f_2]^{0,5}$ y $K_2f_2[pf_1f_2]^{0,5}$. Desde K_1 y K_2 no necesita tener el mismo signo, instancias aparentes de antagonismo en un sitio receptor y se puede estimar la sinergia en otro sitio receptor. Cuando K_1 y K_2 son iguales, la Ecuación 5 se reduce a la Ecuación 4.

Cabe señalar que para obtener un número razonable de grados de libertad en el estimación de K en la Ecuación 4 o K_1 y K_2 en la Ecuación 5, la toxicidad de varias combinaciones de los dos componentes deben analizarse junto con los análisis de la toxicidad de los componentes individuales. Como esto requiere experimentos con grandes cantidades de animales, tales análisis se han restringido en su mayor parte a datos de bioensayos agudos que usan insectos u organismos acuáticos. Además, debido a la complejidad de diseño experimental y la necesidad de grandes cantidades de animales, ni la Ecuación 4 ni la Ecuación 5 se ha generalizado o aplicado a mezclas de más de dos tóxicos. También se han propuesto modificaciones de los modelos de respuesta aditiva para incluir términos interactivos, junto con pruebas estadísticas apropiadas para el supuesto de aditividad (5).



En la literatura epidemiológica, las mediciones de la extensión de las interacciones tóxicas, S , se expresará como la relación entre el riesgo relativo observado y el riesgo relativo predicho por alguna forma de suposición de aditividad. Análogo a la relación de interacción en estudios de toxicología clásica, $S = 1$ indica que no hay interacción, $S > 1$ indica sinergia y $S < 1$ indica antagonismo. Se han propuesto modelos para riesgos aditivos y multiplicativos (5):

$$S = (R_{11} - 1)/(R_{10} - R_{01} - 2)$$

Donde, R_{10} es el riesgo relativo del compuesto # 1 en ausencia del compuesto # 2, R_{01} es el riesgo relativo del compuesto # 2 en ausencia del compuesto # 1, y R_{11} es el riesgo relativo de exposición a ambos compuestos. Un modelo de riesgo multiplicativo puede expresarse como:

$$S = R_{11}/(R_{10}R_{01})$$

Tanto el modelo aditivo como el multiplicativo asumen independencia estadística en que el riesgo asociado con la exposición a ambos compuestos en combinación puede predecirse por los riesgos asociados con la exposición separada a los compuestos individuales. En consecuencia, no hay una base a priori para seleccionar el tipo de modelo en una evaluación de riesgos (5).

4. Índice de peligro para la evaluar la toxicidad subcrónica y crónica de una mezcla de sustancias

Las recomendaciones regulatorias para la evaluación de riesgos de mezclas de sustancias sugieren el uso de datos empíricos de toxicidad si están disponibles. La investigación de interacciones de sustancias utilizando un diseño factorial completo está limitado por el alto número de combinaciones a probar. La interacción de dos sustancias usando tres concentraciones diferentes de cada compuesto conduce a $3^2 = 9$ combinaciones, mientras que la prueba de cinco sustancias conduce a $3^5 = 243$ combinaciones. Sin embargo, las mezclas contienen más constituyentes. Por ejemplo, el humo del cigarrillo contiene más de 5.000 compuestos, y entre ellos hay más de 30 carcinógenos identificados (6).

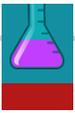
En el caso de que no se disponga de datos de toxicidad para la mezcla de sustancias, las recomendaciones regulatorias sugieren combinar la toxicidad con los datos de componentes individuales de manera aditiva. Los efectos aditivos son más probables en mezclas de compuestos con modos de acción similares (especialmente con estructuras moleculares idénticas), mientras aparecen efectos independientes, antagónicos o sinérgicos si las sustancias tienen diferentes modos de acción (6).

Para cuantificar los efectos aditivos de las mezclas de sustancias, calcular el índice de peligro es un enfoque apropiado. El índice de peligro resulta de la concentración, C , de la sustancia individual en la mezcla y la dosis de referencia (RfD, por vía oral o absorción dérmica) o la concentración de referencia (RfC, para exposiciones inhalatoria). El valor RfD (o RfC) se define como la dosis o concentración más alta de un individuo constituyente que, como exposición independiente, no produce efectos nocivos (5,6):

$$\text{Índice de peligro (HI)} = \frac{C_1}{RfD_1} + \frac{C_2}{RfD_2} + \frac{C_n}{RfD_n} = \sum_{i=1}^n HQ_i$$

Índice de peligro = Un valor <1 indica que es poco probable que la exposición sea perjudicial.

HQ_i = Cociente de peligro de cada sustancia individual.



Dado que el índice de peligro se basa en la suposición de un modo de acción aditivo, esta aplicación conduce a una sobreestimación del riesgo real de la mezcla de sustancias si se producen efectos antagónicos. De igual forma, el Índice de Peligro subestimaré el riesgo de una mezcla si los efectos son sinérgicos.

Fórmulas alternativas

El índice de peligro se puede determinar de varias maneras, dependiendo de los datos disponibles y la interpretación del riesgo que se desea. La fórmula debe representar la adición de las dosis como una suma de exposiciones escaladas por la toxicidad relativa de cada sustancia química. Las unidades de la exposición y la toxicidad relativa deben cancelarse, de modo que cada término y el índice resultante se encuentre sin dimensiones (5).

El enfoque para los factores de escala en el índice de peligro es usar el inverso de un nivel aceptable (AL). Las alternativas utilizan diferentes dosis específicas de toxicidad para AL (5).

$$\sum_{i=1}^n HQ_i = \frac{E_i}{AL_i}$$

E = nivel de exposición,

AL = nivel aceptable (tanto E como AL se encuentran en las mismas unidades) y

n = la cantidad de sustancias químicas en la mezcla

En la práctica, los evaluadores de riesgos de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) generalmente han calculado el Índice de Peligro utilizando el RfD o RfC como AL. Por ejemplo, para exposiciones orales:

$$\sum_{i=1}^n H_i = \frac{E_i}{RfD_i}$$

E_i = ingesta oral diaria del i-ésimo químico, y

RfD_i = Dosis de referencia de la EPA para el químico i-ésimo.

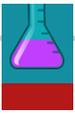
Cada variable en la ecuación se denomina cociente de riesgo y representa contribución de ese químico al punto final tóxico de preocupación. Esta ecuación se aplica a exposiciones orales. Para exposiciones por vía inhalatoria, la medida de exposición es la concentración de aire ambiente, siendo el AL, la RfC (5)..

El uso de un nivel aceptable en el factor de escala de toxicidad relativa (por ejemplo, 1/RfD) puede ser protector, donde, la RfD (o RfC) se basa en el efecto crítico (el efecto

tóxico que ocurre en la dosis más baja). Cuando se calcula el índice de peligro para algunos efectos diferentes y menos sensibles, la RfD será demasiado bajo, por lo que el factor ($1/RfD$) sobreestimaré la toxicidad relativa y el índice de peligro será demasiado grande (5).

Una alternativa que evita conservar el efecto crítico, es usar un nivel de exposición basado en la toxicidad específica para el órgano diana de interés y se deriva de manera similar a un RfD (o RfC). Para exposiciones orales, este valor es llamado la dosis de toxicidad del órgano diana o TTD. La fórmula para el índice de peligro sería idéntica a la ecuación anteriormente descrita, con la TTD reemplazando a la RfD. Para exposiciones por vía inhalatoria, se utiliza una concentración de toxicidad en órganos diana (TTC) definida de manera similar. Estas dosis se pueden aplicar al mismo enfoque del índice de peligro para exposiciones más cortas utilizando los datos específicos del efecto apropiado para el período de exposición de interés más corto. Esta alternativa debería ser considerada cuando hay suficientes razones para creer que la sobreestimación del índice de peligro causado por el uso de las RfDs es significativo para la interpretación de la evaluación de la mezcla. Se pueden obtener TTD para los componentes de la mezcla de interés siguiendo los pasos científicos utilizados para derivar una RfD (5).

Cualquier TTD derivado para una evaluación de una mezcla debe estar claramente documentado, incluido el conjunto de estudios considerados, el estudio y la dosis seleccionados para fines del cálculo y los factores de incertidumbre elegidos. Cuando el efecto crítico de una sustancia química es el efecto que describe HI, RfD y TTD se aplicarán al mismo órgano diana, por lo tanto, deberían ser iguales a menos que el índice de peligro se base en información más reciente. Cuando los datos para uno o más componentes no son suficientes para derivar sus TTD específicos de órgano diana, sus RfD deben usarse y anotarse como fuente de posible sobreestimación del HI (5).



5. Acrónimos, siglas y abreviaturas

AL	Nivel aceptable
DDT	Dicloro difenil tricloroetano
DL50	Dosis letal media
EPA	Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos
HQ	Cociente de peligro
HI	Índice de peligro
RfD	Dosis de referencia
RfC	Concentración de referencia
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico

6. Referencias

1. Cedergreen N. Quantifying Synergy : A Systematic Review of Mixture Toxicity Studies within Environmental Toxicology. *Chem Synerg Environ Toxicol toxic.* 2014;9(5).
2. Zeliger HI. Human Toxicology of Chemical Mixtures. Toxic Consequences Beyond the Impact of One-Component Product and Environmental Exposures. Segunda Ed. Andrew W, editor. Estados Unidos: Elsevier Inc.; 2011. 1–588 p.
3. INTA. Capitulo 2 Plaguicidas químicos, composición y formulaciones, etiquetado, clasificación toxicológica, residuos y métodos de aplicación. [Internet]. Aplicación eficiente de fitosanitarios. 2014. Available from: <http://inta.gob.ar/documentos/aplicacion-eficiente-de-fitosanitarios.-plaguicidas-quimicos-composicion-y-formulaciones-etiquetado-clasificacion-toxicologica-residuos-y-metodos-de-aplicacion>
4. Repetto M, Repetto G. Toxicología Fundamental. Sevilla: Díaz de Santos; 2009.
5. EPA. Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Washington, DC; 2000.
6. Reichl F-X, Schwenk M. Regulatory Toxicology. Reichl F-X, Schwenk M, editors. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. 410–411 p.

www.ins.gov.co

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública
Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas



La salud
es de todos

MinSalud