

misma matriz alimentaria





Evaluación de más de un contaminante químico en una misma matriz alimentaria

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. 2018

Evaluación de más de un contaminante químico en una misma matriz alimentaria

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). Evaluación de más de un contaminante químico en una misma matriz alimentaria. Bogotá, D.C., Colombia. 2018.

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 Plaquicidas (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 2018

Todos los derechos reservados ©

Colombia 2018

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 Riesgoy Respuesta Inmediata

Diana Walteros Acero

Subdirector de Prevención Vigilancia y Control en Salud Pública

Iván Camilo Sánchez Barrera

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

Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidadde Alimentos y Plaguicidas

Grupo de Comunicación del Riesgo



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



Grupo de redacción

Juan Camilo Cárdenas Saavedra Químico, MSc. en Ciencias – Química, PhD. en Ciencias – Química

REVISORES CIENTÍFICOS

Nacionales

Iván Camilo Sánchez Barrera

Ingeniero Químico. Esp, MSc. en Cienciay Tecnología de Alimentos Instituto Nacional de Salud

Contenido

Contenido	9
1. Introducción	10
2. Toxicología de mezclas – Conceptos y modelos	12
2.1. Conceptos básicos de la toxicología de mezclas	13
2.1.1. Acción similar simple (acción simple conjunta, adición de concentración o dosis)	
2.1.2. Acción disimilar simple (Acción simple independiente, acción independiente conjunta, adición de respuesta o efecto)	e 15
2.1.3. Interacción (Sinergismo, potenciación, supra – aditividad, antagonismo, sub aditividad, inhibición)	o – 16
2.1.4. Análisis componente – interacción	17
2.1.5. Análisis de mezclas enteras (complejas)	18
3. Evaluación del riesgo en mezclas	18
3.1. Índice de Peligro	20
3.2. Factor de equivalencia tóxica	20
4. Conclusiones	21
Referencias	21

1. Introducción

La evaluación del riesgo de una mezcla (MRA) es la evaluación del riesgo acumulado para la salud humana o el medio ambiente de múltiples productos químicos a través de múltiples rutas. Actualmente, los productos químicos son rutinariamente evaluados sobre una base química por sustancia, con la notable excepción del enfoque de los productos químicos similares a las dioxinas, entre los cuales los PCB, las dioxinas y los furanos, se evalúan colectivamente mediante el enfoque de la aplicación de un cociente o factor de equivalencia tóxica (TEQ / TEF). Existe la preocupación de que el enfoque sustancia por sustancia pueda no ser lo suficientemente protector si dos o más sustancias químicas tienen el mismo efectotóxico.

Es incontrovertible que los humanos están expuestos a más de un químico a la vez, por ejemplo, a múltiples productos químicos que se encuentran en los alimentos, el aire y el agua potable, en productos domésticos y de consumo y en cosméticos. La toxicología de mezclas es la rama de la toxicología que se ocupa de la predicción y gestión de la exposición de los seres humanos o el medio ambiente a múltiples productos químicos y sus efectos toxicológicos asociados. La existencia de una mezcla per se no siempre indica un riesgo para humanos o salud ambiental, pero indica la necesidad de examinar si se producirán estimaciones de riesgo más precisas considerando todos los productos químicos que están presentes.

Si bien existe un amplio consenso sobre la ciencia básica de la toxicología de mezclas, el camino hacia la implementación regulatoria de estas consideraciones en la evaluación de riesgos químicos es menos claro. Algunas opciones se resumieron en un pronunciamiento de la EFSA (EFSA, 2008) y, en la actualidad, las propuestas de enfoques MRA incluyen un marco desarrollado por la OMS / IPCS para la evaluación de riesgos de exposición a múltiples productos químicos, un árbol de decisión de los comités científicos de la Comisión Europea y un enfoque que examina la contribución de los componentes de mezcla individuales al efecto conjunto, denominado relación máxima acumulativa.

De estos, el marco OMS / IPCS es el más utilizado. Este tiene el objetivo de ayudar a los evaluadores del riesgo a identificar prioridades para la gestión de riesgos para una amplia gama de aplicaciones en donde se esperan co-exposiciones a múltiples productos químicos. El marco es descrito como jerárquico, por fases y por niveles con consideraciones integradas e iterativas de la exposición y el riesgo en todas las fases,

siendo cada nivel más refinado que el anterior. Un nivel "más refinado" se describe como menos cauteloso, más seguro, más laborioso y más riguroso que el nivel anterior. La filosofía subyacente es invertir más recursos en el análisis solo si las evaluaciones que se basan en suposiciones menos rigurosas, indican que los niveles considerados como aceptables son sobrepasados. Los niveles detallados en el marco WHO / IPCS no están establecidos; su uso dependerá de la disponibilidad de los datos, y los niveles se pueden agregar o eliminar según sea necesario. Las metodologías predictivas o probabilísticas son empleadas en varios niveles y la incertidumbre se considera en cada nivel.

Dos áreas en las que el marco OMS / IPCS no proporciona muchos detalles son 1) los criterios para detener el refinamiento y la aplicación de medidas para el manejo del riesgo, y 2) los criterios para la agrupación de productos químicos dentro de un MRA. Es necesaria una decisión para determinar el momento en el cual se debe dejar de refinar al final de cada nivel cuando no se ha demostrado que el riesgo es aceptable, sin embargo, aún no está claro si la implementación de la gestión del riesgo que sería obligatoria si el nivel más alto fuera sobrepasado, también debe ser obligatorio en niveles bajos cuando la progresión es no alcanzable debido a la falta de datos o a dificultades con la disponibilidad de los mismos.

La agrupación de productos químicos para MRA se propone en un segundo nivel del marco OMS / IPCS, pero no se proporcionan detalles sobre la necesidad o los requisitos previos para la agrupación. Algunas preguntas destacadas son, por ejemplo: ¿es adecuada la agrupación teniendo como punto de partida la estructura de productos químicos? ¿el enfoque de agrupación tendría exigencias particulares en términos de mantener posturas conservadoras o el marco llevaría a que esta propiedad se pierda? EFSA ha comenzado el proceso de identificación de grupos de evaluación acumulativa (CAGs), comenzando con la definición de CAGs que cubre efectos fenomenológicos de los pesticidas en la tiroides y el sistema nervioso, aunque es posible que deba estar disponible el conjunto completo de CAGs, antes de que puedan ser significativamente introducidos en MRA.

El enfoque de orientación que se utiliza en la mayoría de los enfoques de MRA es el Indice de Peligro (Hazard Index, HI, por sus siglas en inglés), en el que, en primer lugar, los cocientes de peligro (Hazard Quotient, HQ) son calculados para cada producto químico en el escenario de exposición, dividiendo su nivel de exposición (EL) en un nivel "aceptable" (AL), como la ingesta diaria admisible (ADI) o una dosis de referencia (RfD); en segundo lugar, los HQ son sumados para dar el HI. Convencionalmente, un HI mayor a uno indica que la exposición total excede el nivel considerado como "aceptable", donde

la definición de aceptable depende de los denominadores utilizados en la sede cálculo. El enfoque del Margen de Exposición (MoE) es conceptualmente similar al HI, pero generalmente opera con 'puntos de partida' (PoD) tales como dosis de referencia o niveles de efecto adverso no observado (NOAEL) a los cuales no se les han aplicado factores de seguridad o incertidumbre. Considerando que el valor crítico para un HI es mayor que o igual a 1, el valor crítico para un MoE es menor o igual que uno cien.

2. Toxicología de mezclas – Conceptos y modelos

La gran mayoría de estudios toxicológicos sobre compuestos químicos están relacionados con la evaluación de la exposición a compuestos de forma individual. Sin embargo, en la práctica el ser humano está expuesto a mezclas variables y complejas de compuestos químicos, los cuales pueden actuar de manera individual (exposición simple), pero también pueden interactuar de tal forma que modulen los efectos de la mezcla y sus componentes como un todo; así, la evaluación del riesgo es mucho más complicada que la exposición a agentes únicos. En la evaluación de estos riesgos desde una perspectiva de salud pública, es necesario considerar si los compuestos químicos en una mezcla interactúan para producir una respuesta aumentada o diferente, comparada con la suma de las respuestas individuales para cada compuesto presente en la mezcla,1 o si el efecto general es simplemente la suma de los efectos individuales, es decir que se hace necesario evaluar si el efecto tóxico de una mezcla será la aditividad de las dosis o efectos de los componentes individuales de la misma, o si habrá supra o infra aditividad.

Es claro que debido a la complejidad y variabilidad de las mezclas de compuestos químicos que puede haber en el ambiente, la evaluación del riesgo de sus potenciales efectos tóxicos es una tarea extremadamente compleja. Aunque existen muchos reportes que describen los efectos tóxicos de las mezclas, relativamente pocos estudios han investigado de manera adecuada la naturaleza de las interacciones que pueden ocurrir entre los componentes de una mezcla y sus desviaciones de la aditividad. Es probable que no exista una aproximación adecuada para todas las mezclas de compuestos químicos, aunque aquellos que han sido más exitosos a la fecha son aquellos que tienen la capacidad de incorporar datos en modelos mecanísticos.

2.1. Conceptos básicos de la toxicología de mezclas

En principio, para evaluar las interacciones entre compuestos químicos en una mezcla, es posible utilizar modelos mecanísticos y empíricos. El acercamiento empírico o descriptivo implica que solo se dispone de información sobre dosis o concentraciones, incluyendo las relaciones dosis – respuesta. Por otra parte, el acercamiento mecanístico sugiere que se tiene información adicional de los pasos de reacción y se conocen parámetros cuantitativos. Por ejemplo, la acción conjunta de múltiples químicos en un receptor objetivo o enzima puede ser descrito mecanísticamente mediante por el modelo cinético de Michaelis – Menten. En general, esto resulta en un fenómeno llamado agonismo competitivo y el efecto definitivo puede ser menor que el esperado sobre la base de efecto – adición, debido a la competencia por el mismo receptor o sitio activo. De hecho, este tipo de interacción también puede ser considerada un caso especial de acción conjunta dosis – actividad, la cual será descrita más adelante. Un problema fundamental con este acercamiento es que en la mayoría de estudios de combinaciones existe una carencia relevante en los datos disponibles, lo cual impediría la aplicación de estos modelos; es por esto que en la actualidad los modelos empíricos juegan un roldominante.²

Al revisar la literatura científica, se encuentra que en general no hay un acuerdo sobre la terminología y definiciones empleadas en la descripción de interacciones de una mezcla de componentes.3 Al respecto se ha observado que una aproximación comúnmente utilizada es el cálculo de la respuesta combinada esperada (en ausencia de interacción), a partir de los resultados de cada uno de los agentes químicos por separado y que cualquier desviación entre el comportamiento observado y la respuesta esperada es considerada como una interacción. Es por esto que se ha recomendado, con el propósito de evitar confusiones y ambigüedades, que la terminología utilizada para describir varios efectos interactivos sea claramente definida. Para este fin, el Grupo Internacional de Estudios sobre efectos Combinados, se ha propuesto implementar definiciones uniformes para descriptores uniformes como sinergismo, potenciación y antagonismo, así como la implementación de metodologías estandarizadas para evaluar estos efectos.³

Aunque la descripción de la acción toxicológica de una mezcla se basa en tres conceptos fundamentales (acción similar simple, acción disimilar simple, interacción), en realidad varios principios de acción conjunta pueden ocurrir al mismo tiempo, especialmente cuando la mezcla consiste en más de dos componentes y cuando varios sitios activos están involucrados (Figura 1).

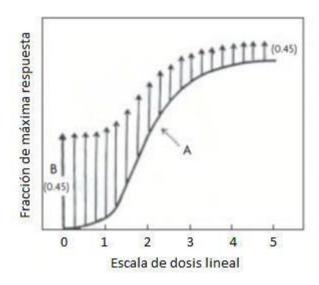


Figura 1. Importancia de la caracterización dosis – respuesta en la determinación de la desviación de la aditividad: Efecto de una concentración fijada del componente B en la curva dosis – respuesta para el componente A; dosis vs fracción de máxima respuesta.

2.1.1. Acción similar simple (acción simple conjunta, adición de concentración o dosis)

La acción similar simple (acción simple conjunta, adición de concentración o dosis) resulta en la aditividad de dosis. Debe ser utilizada como el punto de partida si los compuestos químicos de la mezcla actúan de la misma manera, bajo el mismo mecanismo, y difieren únicamente en su potencia. Bajo la acción simple conjunta, el efecto (o respuesta) para la mezcla es obtenido mediante la suma de las dosis de los compuestos individuales, después de un ajuste por las diferencias en sus potencias (Figura 2).

Matemáticamente, si R (x) es la función de dosis – respuesta de dos compuestos A y B que actúan similarmente, la respuesta para la mezcla con dosis estandarizadas X_A de A y X_B de B es R (X_A + X_B) (Ecuación 1).

$$R(x) = R(x_A + x_B)$$

Ecuación 1. Determinación del efecto dosis – respuesta para dos compuestos A y Bque actúan similarmente.

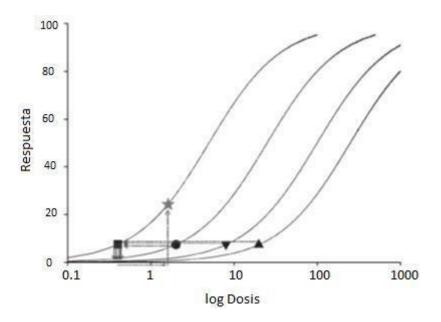


Figura 2. Acción simple similar con varios compuestos: Exposición simultánea a diferentes compuestos químicos que actúan bajo el mismo mecanismo (Se ilustra la respuesta a la mezcla de cuatro compuestos que actúan sobre el mismo receptor pero con diferentes afinidades. La respuesta a cada compuesto por separado es inferior al 10%, mientras que la respuesta a la mezcla está por encima del 20%).

2.1.2. Acción disimilar simple (Acción simple independiente, acción independiente conjunta, adición de respuesta o efecto)

El otro punto de partida de un análisis confiable de aditividad, es la adición de respuestas o efectos. En este caso se asume que los modos de acción y posiblemente la naturaleza y sitios de acción difieren entre los compuestos químicos en la mezcla, los cuales ejercen sus efectos individuales sin modular el efecto de otros componentes de la mezcla. Así, la adición de efectos es definida por la suma de los efectos de cada compuesto en la mezcla (Ecuación 2).

$$R(x) = R(x_A) + R(x_B)$$

Ecuación 2. Determinación del efecto dosis – respuesta para dos compuestos A y B que actúan con acción disimilar.

El término adición de respuesta o efecto describe la proporción de individuos susceptibles en una población, en lugar del efecto promedio encontrado en la misma. Esto aplica si cada individuo de la población tiene una cierta tolerancia a cada compuesto químico de la mezcla y exhibe una respuesta sólo si la concentración excede la dosis tolerada. Si dos compuestos A y B muestran adición de efecto, la proporción de individuos susceptibles a la mezcla es

igual a R (X_A) + R (X_B) - R (X_A) -R (X_B) , si aquellos que responden al compuesto A, no responden al compuesto B. Esto asume que no hay correlación entre los individuos en la población estudiada que son susceptibles al compuesto A y los que son susceptibles al compuesto B. Asimismo se podrían proponer otros escenarios:

- Podría haber completa correlación positiva en la susceptibilidad de los individuos a los componentes de la mezcla. En este caso la proporción de individuos susceptibles sería determinada por el componente más tóxico de la mezcla.
- Podría haber completa correlación negativa; en esta los individuos más susceptibles a un componente de la mezcla son menos susceptibles al otro. Así, el porcentaje de individuos susceptibles es igual a la suma de los porcentajes de los individuos susceptibles a cada uno de loscomponentes.

Estas relaciones han sido estudiadas principalmente con respecto a la muerte como resultado final y con mezclas binarias. Cuando se consideran otros posibles resultados sería posible encontrar individuos que sean susceptibles a ambos componentes de la mezcla. Adicionalmente, con mezclas más complejas pueden encontrarse relaciones más complicadas en cuanto a la susceptibilidad a varios componentes de la mezcla.

2.1.3. Interacción (Sinergismo, potenciación, supra – aditividad, antagonismo, sub – aditividad, inhibición)

Aparte de los conceptos de acción similar simple y acción disimilar simple, cualquier situación que se desvíe de alguno de estos modelos puede ser definido como una interacción. El efecto global podría ser más fuerte o más débil que el que se podría predecir con un modelo de aditividad. Se debe notar que en esta situación el término interacción es usado conceptualmente para para describir alguna desviación de los modelos de aditividad. El mecanismo subyacente de la interacción puede ser químico, fisicoquímico o biológico.

Con el propósito de desarrollar un análisis significativo de cualquier efecto, ya sea aditivo o causado por interacciones de los componentes de una mezcla, primero es necesario establecer curvas dosis – respuesta para cada componente individual por separado. En ausencia de dicha información no es posible predecir el efecto de un compuesto con dosis por fuera del rango para el cual la curva es conocida y los efectos teóricos aditivos del compuesto en combinación con otro componente de la mezcla no se podrá predecir. La carencia de la caracterización adecuada de la dosis – respuesta es el problema principal en

la interpretación de la literatura publicada sobre los efectos producidos por mezclas de contaminantes químicos en una misma matriz.

La importancia de la caracterización de la dosis – respuesta en la determinación de de la desviación de la aditividad se ve ilustrada por el efecto de una concentración fija del componente B en la curva dosis – respuesta respecto al componente A (Figura 1). En ausencia de interacción, al trabajar en la región de la curva dosis – respuesta, la cual se aproxima a la linealidad entre 2 y 4 (Figura 1), los efectos del componente B serán aditivos con los efectos del componente A. No obstante, la exposición del consumidor casi siempre tiene lugar en la región no lineal de la curva (<1, Figura 1). En este caso, incluso en la ausencia de cualquier interacción, los efectos de B pueden contrubuir de manera no proporcional a la respuesta, dependiendo del lugar de la curva dosis – respuesta se encuentre la suma de A y B. En ausencia de información sobre la forma de la curva dosis – respuesta para A y B, es imposible predecir cuál será la respuesta esperada en cualquier combinación de los dos componentes, incluso sin interacción alguna.

2.1.4. Análisis componente – interacción

En el caso en el que una mezcla comprenda un pequeño número de componentes definidos, de tal manera que se pueda obtener suficiente evidencia experimental, un número de aproximaciones matemáticas puede ser utilizado para evaluar los datos, por ejemplo, análisis isobolográficos y análisis respuesta – superficie.

El modelamiento toxicocinético con base fisiológica, mediante el cual los datos de una gran variedad de fuentes, incluyendo estudios en animales, pueden ser útiles para modelar interacciones en la fase toxicocinética. Los métodos isobolográficos y los análisis respuesta – superficie, están limitados a mezclas de compuestos con la misma diana.

En los casos en donde una mezcla consista en más de dos componentes, el número de posibles grupos experimentales requeridos para evaluar la interacción entre componentes, se incrementa exponencialmente con el número de compuestos en la mezcla. En estos casos existe un número de diseños estadísticos disponibles para evaluar los efectos de las mezclas en comparación con los componentes individuales, por ejemplo diseños factoriales. Otra aproximación puede ser el análisis de la mezcla a partir de la aditividad en lugar de las interacciones específicas, comparando la información dosis – respuesta para los componentes individuales respecto a las respuestas inducidas por combinaciones específicas de interés.

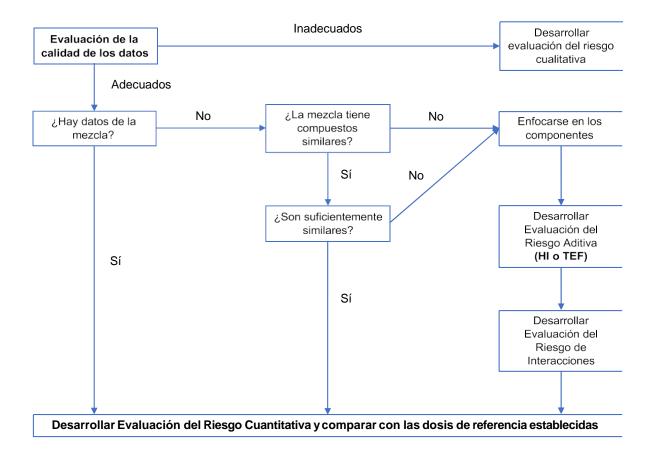
2.1.5. Análisis de mezclas enteras (complejas)

Cuando las mezclas son muy complejas para ser estudiadas utilizando un enfoque *bottom up*, un acercamiento alternativo para el análisis de la mezcla compleja podría ser apropiado. Un método simple para llevar a cabo dicho estudio consiste en evaluar los efectos de la mezcla y de a cada uno de los componentes individuales a una única dosis sin evaluar todas las posibles combinaciones de componentes; este método es utilizado con frecuencia en el estudio de mezclas de plaguicidas. Sin embargo, como las relaciones dosis – respuesta no están caracterizadas, esta estrategia no permite la evaluación de potenciales efectos interactivos entre los componentes de la mezcla.

Mientras que podría no ser posible determinar si hay o no una interacción entre los componentes de una mezcla compleja, sí debería ser posible identificar NOAELs para todos los efectos críticos. Por lo tanto, si la exposición está por debajo de estos NOAELs, los consumidores estarán protegidos de los efectos de cualquier interacción potencial que pueda ocurrir entre los componentes de la mezcla, proveyendo de esta manera un margen adecuado de seguridad. Esto es particularmente cierto si las fracciones de los componentes en la mezcla permanecen relativamente constantes.

3. Evaluación del riesgo en mezclas

Existen algunas guías que asisten al evaluador del riesgo mediante un acercamiento sistemático a la evaluación del riesgo de una mezcla de compuestos químicos. En estas guías se define una mezcla química como la combinación de dos o más sustancias químicas sin importar su origen, que influyen en la toxicidad resultante en la población expuesta. A continuación se presenta un esquema general que permite evaluar la calidad de los datos para determinar si se puede llevar a cabo una evaluación del riesgo cuantitativa o no:



En términos de la identificación de peligros, la evaluación de todas las mezclas complejas posibles de compuestos químicos que existen, o de todas las posibles combinaciones de compuestos en mezclas simples a diferentes niveles de dosis, es virtualmente imposible. Incluso si los datos toxicológicos de los componentes individuales estuvieran disponibles, aún nos enfrentaríamos al problema de la extrapolación de hallazgos obtenidos a concentraciones de exposición relativamente altas en animales de laboratorio, hacia humanos expuestos a concentraciones más bajas. Esto significa que los datos de exposición, ya sea de la mezcla o de los componentes individuales, serán necesarios para la extrapolación. Este problema es una de las claves para la evaluación de posibles riesgos para la salud causados por la exposición a los subproductos y contaminantes provenientes del tratamiento de agua para el consumo humano. Esto llevó al desarrollo de los enfoques de índice de peligro (Hazard Index, HI) y factor de equivalencia tóxica (toxic equivalency factor, TEF).

3.1. Índice de Peligro

A pesar de la necesidad de llevar a cabo estudios de caso simples con mezclas químicas, los métodos genéricos claramente requieren la evaluación del riesgo de estas mezclas. Un acercamiento para la estimación del riesgo presente por exposición a mezclas es el índice de peligro, de acuerdo a lo establecido por la EPA (Environmental Protection Agency) y conforme a técnicas muy bien establecidas. En esta aproximación los cocientes de peligro (HQ, la relación del nivel de exposición EDI – Ingesta diaria estimada –, respecto a un valor límite de exposición ADI – Ingesta diaria admisible –, Ecuación 3) son calculados para componentes individuales y los cocientes para cada compuesto en la mezcla son luego sumados (Ecuación 4) para obtener el índice de peligro.

$$HQ_1 = \frac{EDI_1}{ADI_1} \qquad (3)$$

$$HI = \sum_{n=1}^{l} HQ_n \qquad (4)$$

Ecuaciones 3 y 4. Cocientes de peligro (Ecuación 3) e Índice de peligro (Ecuación 4)

3.2. Factor de equivalencia tóxica

Otra estrategia para evaluar el peligro de la exposición a mezclas es el enfoque a través del factor de equivalencia tóxica, el cual fue desarrollado principalmente para contaminantes ambientales, en donde es ampliamente reconocido que los compuestos químicos estructuralmente relacionados pueden exhibir una toxicidad similar y por ende pueden mostrar acción conjunta. Para evaluar la ingesta de mezclas de diferentes compuestos, a cada uno de éstos se le ha asignado un TEF relacionado con su potencia al interactuar con un receptor determinado. La ingesta total combinada (ITC) se calcula como la suma de la concentración de cada compuesto individual (Ci) multiplicado por su TEF (Ecuación 5), y la suma total se compara con la ingesta diaria admisible (ADI) para el compuesto utilizado como referencia. Este cálculo asume la acción conjunta lo cual lleva a considerarlo como aditividad de dosis.

$$ITC = \sum C_i x TEF$$

Ecuación 5. Ingesta total combinada

4. Conclusiones

Desde el punto de vista de salud pública, lo más relevante es evaluar si los compuestos químicos en una mezcla interactúan de tal manera que resulte en un incremento o reducción general de las respuestas, comparado con la suma de las respuestas individuales de los componentes de la mezcla, o si el efecto causado es simplemente la suma de los efectos esperados.

Las aproximaciones para desarrollar la evaluación del riesgo de mezclas de más de un componente se basan principalmente en modelos de aditividad, a menos que existan datos experimentales adecuados para llevar a cabo una evaluación del riesgo directa de la mezcla de interés.

Los métodos anteriormente descritos (HI y TEF), junto con el enfoque de toxicidad común en un órgano diana (el cual aún se encuentra en evaluación), se utilizan en conjunto con la información de los datos de exposición y márgenes de seguridad, para estimar el riesgo en salud de los componentes en una mezcla. Las consideraciones teóricas en la caracterización del peligro de una mezcla debe ser verificado mediante estudios de caso.

Referencias

- 1. Groten, J. Mixtures and interactions. Food Chem. Toxicol. 38,S65–S71 (2000).
- 2. Groten, J. P., Feron, V. J. & Sühnel, J. Toxicology of simple and complex mixtures. Trends Pharmacol. Sci. 22, 316–22(2001).
- 3. Feron, V. J., Cassee, F. R. & Groten, J. P. Toxicology of chemical mixtures: international perspective. Environ. Health Perspect. 106 Suppl 6, 1281–9(1998).



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

