



La salud  
es de todos

MinSalud

# Guía Metodológica

Metodología para determinar el riesgo acumulativo por la exposición a diferentes peligros químicos vía alimentaria



# Metodología para determinar el riesgo acumulativo por la exposición a diferentes peligros químicos vía 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. 2019

## Metodología para determinar el riesgo acumulativo por la exposición a diferentes peligros químicos vía 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). Metodología para determinar el riesgo acumulativo por la exposición a diferentes peligros químicos vía alimentaria. Bogotá, D.C., Colombia. 2019.

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](mailto:eria@ins.gov.co); ERIA 2018

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**

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

Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de  
Alimentos 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

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

---

## REVISORES CIENTÍFICOS

### Nacionales

**Marlib Paloma Sánchez Torres**  
Médico Cirujano, MSc. en Toxicología  
Instituto Nacional de Salud

---

---

## **Diagramación y montaje de contenidos**

Clara Valeria Suárez Caballero  
Asociación Colombiana para el Avance de  
la Ciencia - ACAC

---

# Contenido

Contenido	9
1. Introducción	10
2. Bases de toxicología para mezclas y evaluación del riesgo acumulativo	11
2.1. Conceptos básicos de la toxicología de mezclas	12
2.1.1. Acción similar simple (acción simple conjunta, adición de concentración o dosis)	14
2.1.2. Acción disimilar simple (Acción simple independiente, acción independiente conjunta, adición de respuesta o efecto)	15
2.1.3. Interacción (Sinergismo, potenciación, supra – aditividad, antagonismo, sub – aditividad, inhibición)	16
2.1.4. Análisis componente – interacción	17
2.1.5. Análisis de mezclas enteras (complejas)	17
3. Mezclas y métodos de evaluación del riesgo acumulativo	18
3.1. Índice de Peligro	20
3.2. Factor de equivalencia tóxica	20
3.3. Adición de respuesta	21
3.4. Interacciones basadas en el índice de peligro (HI)	22
4. Conclusiones	23
Referencias	24

## 1. Introducción

Los seres humanos estamos expuestos voluntaria e involuntariamente a diario a sustancias químicas, incluso mediante exposiciones tempranas en el útero y a través de la leche materna. Los productos químicos son importantes para la vida cotidiana y pueden tener impactos tanto positivos como negativos, como por ejemplo la mejora de los síntomas de una enfermedad y la curación de enfermedades o la inducción de toxicidad y condiciones patológicas, respectivamente. Para exposiciones a mezclas químicas, el tipo de acción tóxica conjunta que debe ser evaluado es una función de la exposición y, algunas veces, el tipo y/o la severidad del efecto puede ser modulada por la co-exposición a otros químicos.

Dado que el resultado depende de la interacción entre la sustancia química y el objetivo biológico o molecular a nivel celular, las interacciones entre sustancias químicas que alteran la disposición de la sustancia química (toxicocinética, TC) pueden alterar sus interacciones moleculares. Adicionalmente, la exposición química que altera el receptor molecular o los procesos celulares que están relacionados con su función bioquímica (toxicodinámica, TD) pueden alterar la respuesta. Estos escenarios pueden resultar en un riesgo combinado de mezcla química desde el punto de vista de acción tóxica conjunta que podría ser el resultado de la aditividad o de los efectos de las interacciones. Teniendo en cuenta lo anterior, las opciones a considerar cuidadosamente son: i) si es importante o no realizar una evaluación de riesgo de mezclas (MRA); y ii) entre los enfoques de MRA disponibles, qué método es el más adecuado para la evaluación de riesgos en cuestión.

Existen situaciones reales que deben ser tenidas en cuenta en las decisiones referentes a si es conveniente o no realizar una evaluación de riesgos de mezclas. Así, un terreno contaminado es un buen ejemplo a través del cual presentar algunas de estas situaciones. Cuando las concentraciones de químicas y/o las exposiciones son muy bajas (por debajo de los niveles previstos sin efecto en humanos), la realización de un MRA puede representar un enfoque bastante conservador, en la medida en que generalmente se espera que la acción tóxica ocurra a concentraciones más altas, en lugar de a concentraciones o exposiciones más bajas. En tales casos, cuando una evaluación está diseñada para detectar riesgos, la aplicación de métodos de MRA puede identificar el peor de los casos. Cuando esto da como resultado una predicción de riesgo nulo o insignificante, se mantiene la confianza del público y esta información se puede

incluir en las decisiones de los gestores del riesgo (por ejemplo, remediación para este ejemplo).

Alternativamente, se puede realizar una evaluación para dar una medida más representativa del riesgo (por ejemplo una tendencia central). En este caso, un enfoque de mezclas es elegido para obtener una estimación de riesgo más precisa para la exposición, lo que resulta en estimaciones que son protectoras de la salud en general.

Por otra parte, una manera más elaborada de abordar las exposiciones a mezclas de múltiples sustancias químicas es realizar una evaluación del riesgo acumulativo (CRA). Las evaluaciones de riesgo acumulativo son muy parecidas a las evaluaciones de riesgo de mezclas, pero se pueden diferenciar en la base de su cobertura a la variedad poblacional aplicada al agregado, y mediante las exposiciones por diferentes rutas a múltiples sustancias químicas de diferentes fuentes de contaminantes.

Las evaluaciones de riesgo de mezclas y las evaluaciones de riesgo acumulativas pueden consumir bastantes recursos y se deben desarrollar de manera juiciosa. Entonces, ¿cuándo debería llevarse a cabo una evaluación de riesgo acumulativo? Para responder a esto varias condiciones deberían ser evaluadas:

- Si las múltiples sustancias químicas comparten el mismo mecanismo de toxicidad;
- Si las múltiples sustancias tienen eventos biológicos o moleculares en común;
- Si las múltiples sustancias químicas causan toxicidad por exposición crónica o aguda;
- La potencia relativa de las múltiples sustancias químicas;
- Si hay exposición a múltiples sustancias químicas;
- El tiempo de exposición a las múltiples sustancias químicas;
- Las rutas de exposición a las múltiples sustancias químicas; y
- La escala espacial de exposición a múltiples sustancias químicas

## 2. Bases de toxicología para mezclas y evaluación del riesgo acumulativo

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,<sup>1</sup> 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.

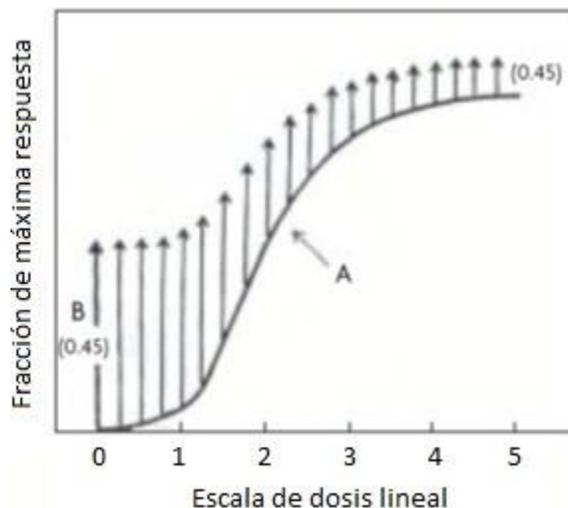
Es claro que debido a la complejidad y variabilidad de las mezclas de compuestos químicos que puede haber en el ambiente, la evaluación del riesgo acumulativo de sus potenciales efectos tóxicos es una tarea extremadamente compleja. Aunque existen muchos reportes que describen los efectos tóxicos de las 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 rol dominante.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

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.

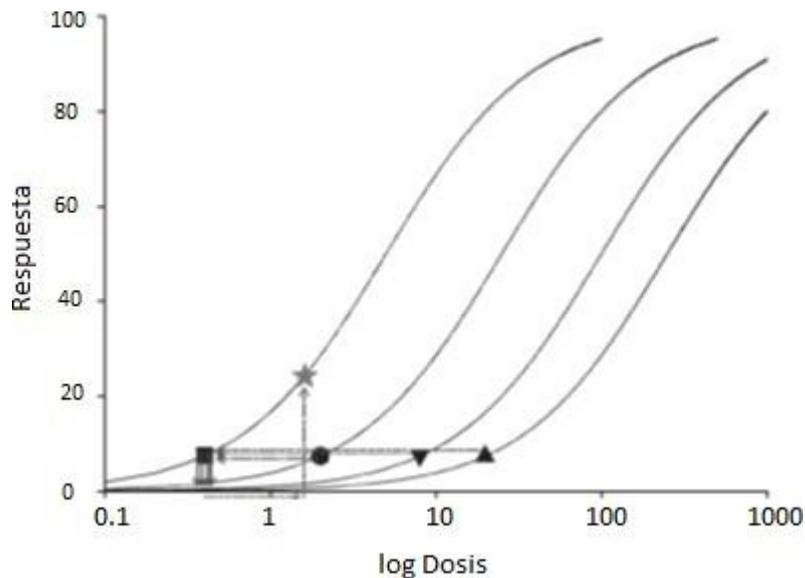
### 2.1.1. Acción similar simple (acción simple conjunta, adición de concentración o dosis)

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 B que actúan similarmente.



**Figura 2.** Acción similar simple 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  $R(X_A) + R(X_B) - R(X_A) \cdot R(X_B)$ , 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 los componentes.

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 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 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 contribuir 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 isoblográficos 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 isoblográficos 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

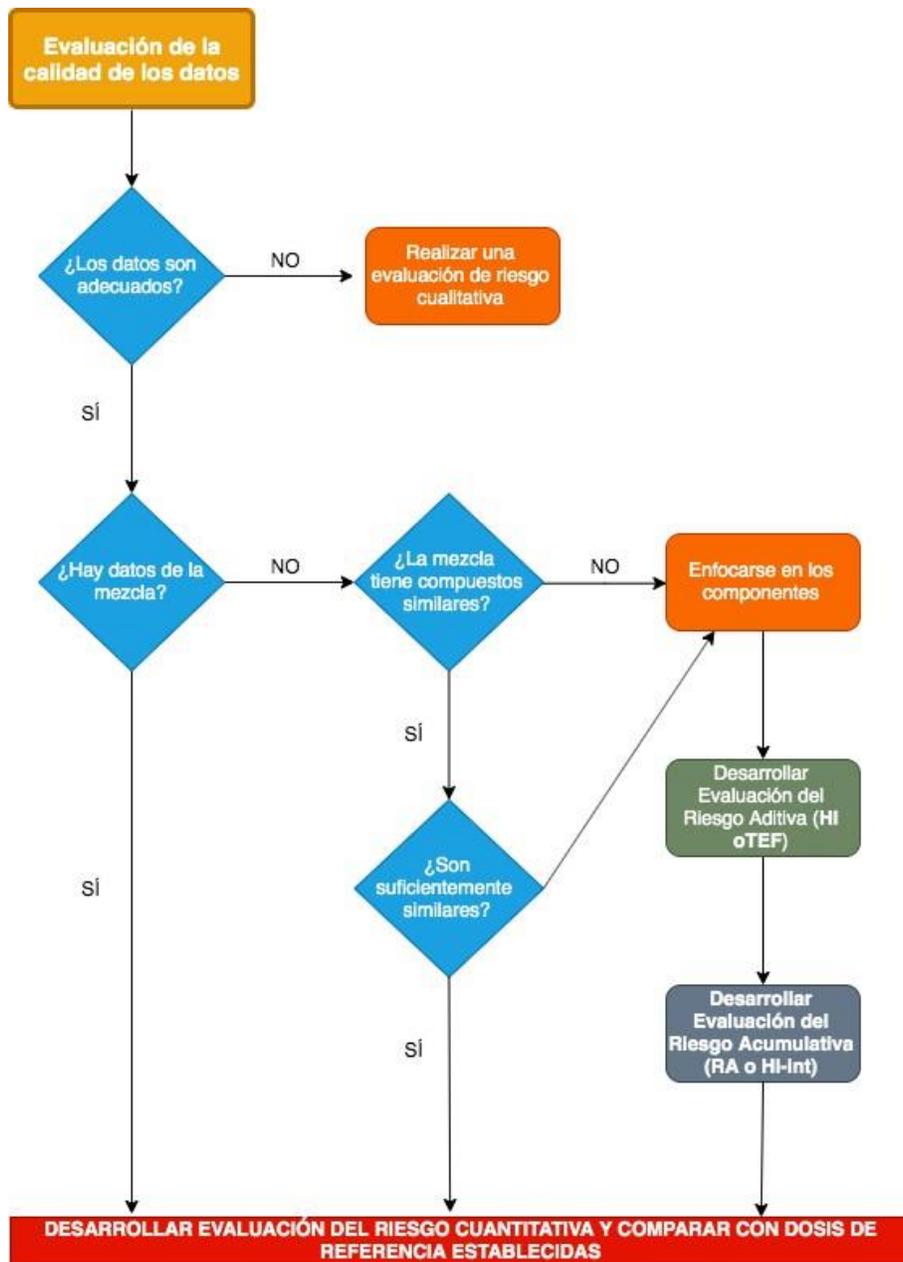
pueda ocurrir entre los componentes de la mezcla, proveyendo de esta manera un margen adecuado de seguridad. Esto es particularmente cierto si las fracciones de los componentes en la mezcla permanecen relativamente constantes.

### 3. Mezclas y métodos de evaluación del riesgo acumulativo

La evaluación del riesgo en mezclas es el campo de estudio que examina y predice la respuesta generada por la exposición a múltiples sustancias químicas. Para estas evaluaciones la composición de la mezcla puede ser conocida o puede no estar caracterizada, y la mezcla puede ser relativamente simple (pocos componentes) o compleja. Asimismo, la evaluación del riesgo en mezclas puede ser llevada a cabo únicamente para grupos poblacionales expuestos, para algunos grupos específicos de población o para la totalidad de la población general. Típicamente una evaluación de riesgo de mezclas evalúa el riesgo de una mezcla dada que proviene de una fuente específica, aunque también puede evaluar la exposición a múltiples rutas, a través de toda la población, y el tiempo de exposición puede extenderse y evaluarse dependiendo de la naturaleza de la exposición y de la respuesta toxicológica. Por ejemplo, si un compuesto produce un efecto que perdura en el tiempo, el resultado de la exposición (pero no la exposición misma), puede solaparse con exposiciones y efectos de otras sustancias químicas. Es por esto que es importante caracterizar no únicamente los datos de dosis-respuesta, sino también los datos que describen la toxicidad misma.

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 diferentes escenarios. 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.

$$HQ_i = \frac{EDI_i}{ADI_i} \quad (3)$$

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i \quad (4)$$

**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 ( $C_i$ ) 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.

$$ITC = \sum C_i \times TEF$$

**Ecuación 5.** Ingesta total combinada

### 3.3. Adición de respuesta

La metodología de adición de respuesta es utilizado cuando los efectos observados no pueden ser explicados asumiendo modos comunes de acción. No obstante su aplicación se basa en la calidad de la información teniendo en cuenta diferentes modos de acción entre los componentes o grupos de componentes. Bajo la adición de respuesta, los datos de cada componente individual deben ser suficientes para caracterizar la relación dosis-respuesta, incluyendo la identificación de un nivel al cual la respuesta biológica no puede ser detectada (valor de referencia toxicológica, NOEL o NOAEL). La exposición a una sustancia química es caracterizada, y la respuesta a esta exposición (dosis) se determina a partir de los datos de dosis-respuesta para este componente. Así, si la dosis resulta en una respuesta por debajo del valor de referencia toxicológica establecido, entonces a este componente se le asigna un valor de respuesta igual a cero. Por otra parte, si la exposición corresponde a una dosis que produce una respuesta por encima del valor de referencia, entonces el valor de respuesta se obtiene de los datos de la sustancia individual. Respecto al concepto de nivel de referencia toxicológica, este se aplica a nivel de cada componente individual. La expresión matemática para este modelo con una mezcla de  $n$  componentes se presenta en la ecuación 6:

$$R_m(RA) = 1 - \prod_{i=1}^2 (1 - r_i)$$

**Ecuación 6.** Modelo de adición de respuesta

en donde  $R_m(RA)$  corresponde a la respuesta calculada para la mezcla bajo el modelo de adición de respuesta y el riesgo de cada componente  $i$ -ésimo se representa como  $r_i$ . Cuando los riesgos individuales son muy pequeños (del orden de  $10^{-4}$ ), la ecuación se puede simplificar a la suma de los riesgos individuales.

### 3.4. Interacciones basadas en el índice de peligro (HI)

Para manejar cuantitativamente las interacciones toxicológicas, la EPA recomienda utilizar las interacciones basadas en el coeficiente de peligro ( $HI_{int}$ ), el cual se vale de una modificación numérica a los valores de HI determinada para mezclas de componentes de los cuales se sabe interactúan de manera no aditiva. Este método utiliza datos de interacción binarios, asumiendo que estos datos son adecuados para ser tenidos en cuenta como para respuestas debidas a interacciones de niveles más altos. Es importante tener en cuenta que la primera sumatoria corresponde a valores de HI de supuesto interacciones aditivas, y la segunda sumatoria expresa la modificación de estas interacciones. La fórmula para  $HI_{int}$ :

$$HI_{int} = \sum_{j=1}^2 HQ_j + \sum_{k \neq j}^2 f_{jk} M_{jk}^{(BC)^{D_{BC}}}$$

**Ecuación 7.** Modelo de interacciones basadas en el índice de peligro

donde  $HI_{int}$  es el HI modificado por los datos de interacciones binarias,  $HQ_j$  es el cociente de peligrosidad para la sustancia  $j$  (por ejemplo ingesta diaria o el nivel aceptable), y  $f_{jk}$  denota el peligro tóxico para la sustancia  $k$ -ésima en relación al peligro total de todas las sustancias que potencialmente interactúan con el componente  $j$  (por esto  $k$  no puede ser igual a  $j$ ). Para calcular  $f_{jk}$  la fórmula es:

$$f_{jk} = \frac{HQ_k}{(\sum_{k \neq j}^2 HQ_k) - HQ_j}$$

Adicionalmente en la Ecuación 7,  $M_{jk}$  es la magnitud de la interacción, es decir, la influencia de la sustancia  $k$  sobre la toxicidad de la sustancia  $j$ . Para calcularlo, este se puede estimar de datos binarios o se puede utilizar un valor estándar de 5.  $B_{jk}$  es el valor ponderado de la evidencia de que el componente  $k$  influirá sobre la toxicidad de la sustancia  $j$ .  $g_{jk}$  es el grado en el cual las sustancias  $k$  y  $j$  están presentes en cantidades con equivalencia tóxica. Para calcular este valor la fórmula es:

$$g_{>@} = \frac{\sqrt{HQ_{>} * HQ_{@}}}{\frac{HQ_{>} + HQ_{@}}{2}}$$

## 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 acumulativo 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 acumulativo directa de la mezcla de interés.

Los métodos anteriormente descritos (HI, TEF, RA y  $HI_{int}$ ), 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 acumulativo 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).



INSTITUTO  
NACIONAL DE  
SALUD

[www.ins.gov.co](http://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