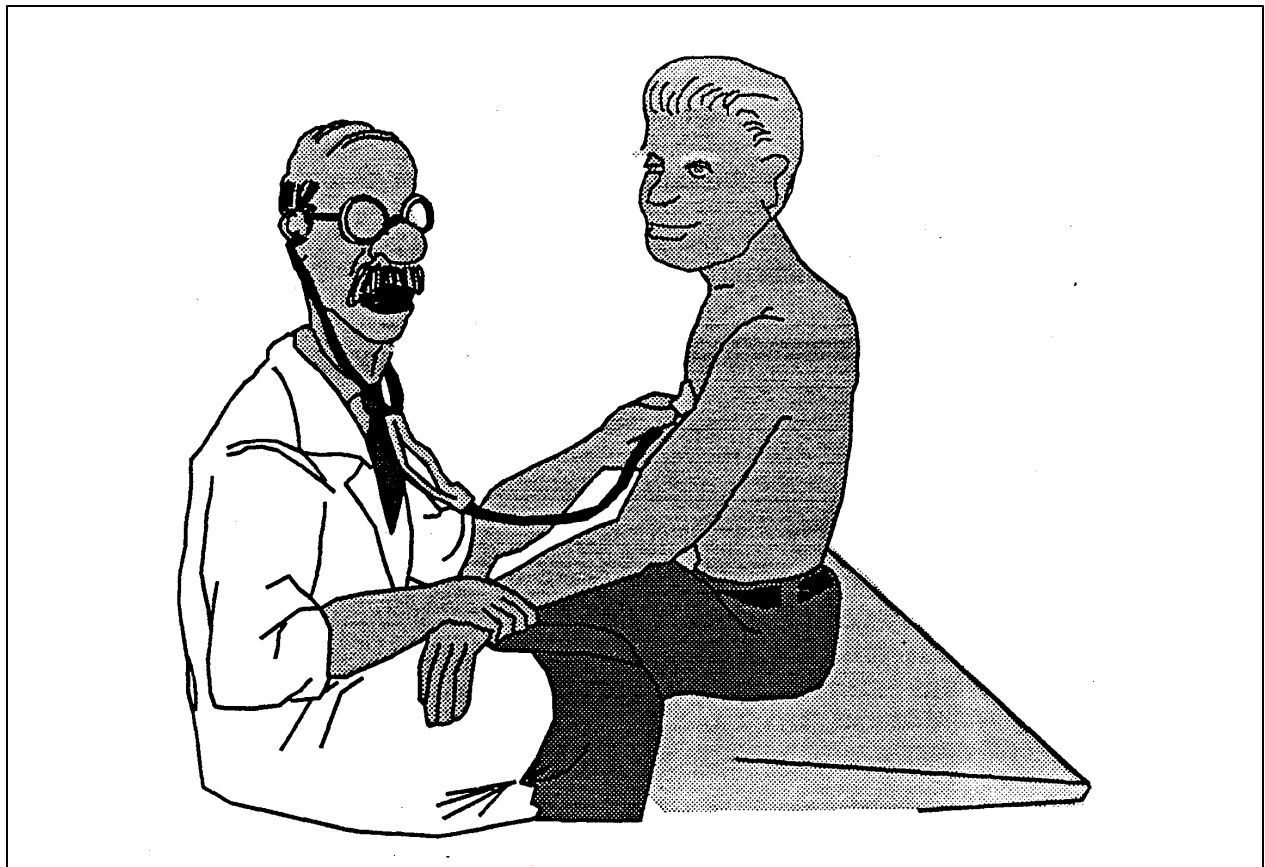


Lección 4

Medición y valoración de los efectos adversos en la salud



Preguntas centrales

- ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de usar estudios realizados con seres humanos para determinar los niveles inadmisibles de exposición humana a sustancias químicas?
- ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de usar estudios realizados en animales para determinar los niveles inadmisibles de exposición humana a sustancias químicas?
- ¿Qué extrapolaciones presupone el aplicar los datos obtenidos en estudios con animales de laboratorio a situaciones humanas de la vida real?
- ¿Cómo se usan los diferentes tipos de estudios toxicológicos?
- ¿Qué es el valor umbral?
- ¿Qué es el factor de riesgo unitario?
- ¿Cuál es la finalidad de fijar el valor umbral límite?

Palabras clave

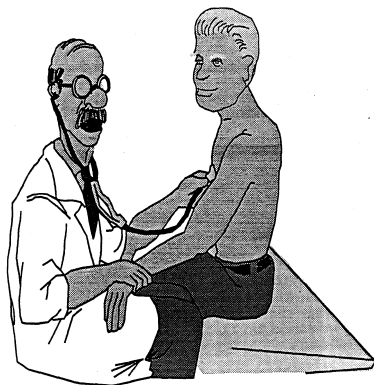
- Estudios crónicos
- Epidemiología
- Extrapolación
- DL₅₀ (dosis letal media)
- Mutagénesis
- Estudios de corto plazo
- Estudios subcrónicos
- Teratogenicidad
- Valor umbral
- Valor umbral límite (TLV)
- Factor de riesgo unitario

Medición y valoración de los efectos adversos en la salud

A fin de reglamentar los contaminantes del aire nocivos para los seres humanos, el gobierno de los Estados Unidos requiere conocer los niveles críticos de tales sustancias tóxicas. Sobre todo, es importante establecer el nivel de concentración en el cual una sustancia se torna inadmisiblemente tóxica para los seres humanos. Asimismo, el gobierno federal reconoce como una obligación no restringir la industria innecesariamente al reglamentar sustancias químicas que no representan una amenaza para la salud. Diversos estudios permiten calcular los niveles tóxicos críticos de las sustancias químicas en favor de los esfuerzos reglamentarios. Estos estudios se clasifican en dos grandes categorías: estudios realizados con seres humanos y estudios efectuados en animales.

Estudios realizados con seres humanos

Dado que el efecto de los contaminantes tóxicos del aire en la salud humana constituye la principal preocupación relacionada con dichas sustancias, los estudios realizados con seres humanos constituyen el patrón de comparación ideal para identificar los niveles tóxicos. Desde luego, desde el punto de vista ético, los investigadores no pueden someter a los seres humanos a sustancias que se sabe o se cree que son nocivas. Por ese motivo, la mayoría de los datos sobre efectos en la salud se recogen “después de los hechos”, en estudios de observación antes que experimenta-



La principal preocupación que generan los contaminantes tóxicos reside en los efectos que tienen en la salud humana.

les. Estos últimos generalmente se realizan en animales. Los estudios de observación llevados a cabo con seres humanos pueden adoptar diversas formas, desde estudios clínicos o informes de casos sobre individuos expuestos hasta investigaciones epidemiológicas controladas de poblaciones expuestas.

Informes de casos

Los informes de casos pueden ser reportados por el propio individuo afectado o recogidos por el personal médico. En este tipo de estudio, una vez que se identifica un problema, se intenta reconstruir los sucesos que condujeron a él. Estos estudios pueden ser sumamente útiles: los primeros indicios de que el benceno causa leucemia a los seres humanos provienen de una serie de informes de casos. No obstante, este tipo de estudios no proporciona buenos datos independientes. Debido a que los informes de casos son altamente anecdóticos, su uso es limitado para establecer conexiones causales entre las sustancias químicas y los efectos adversos en la salud.

Estudios epidemiológicos

La epidemiología es el estudio de la distribución y frecuencia de una enfermedad en una población específica.

La **epidemiología** es el estudio de la distribución y frecuencia de una enfermedad en una población específica. La recopilación de este tipo de información constituye a menudo un importante primer paso para detectar el origen de los efectos adversos en la salud. Los estudios epidemiológicos se dividen en dos tipos principales:

- descriptivo;
- analítico.

Descriptivos

Los estudios epidemiológicos descriptivos generan hipótesis acerca de las causas de las enfermedades al vincular las tasas de estos males en las poblaciones humanas con diferencias en cuanto a la exposición ambiental. Los mapas de incidencia de cáncer diseñados por condado por la Sociedad Estadounidense de Cáncer (American Cancer Society) son resultado de este tipo de estudios.

Un defecto de los estudios descriptivos es que solo proveen hipótesis; es decir, conjeturas probables, fundamentadas en evidencia circunstancial. Al igual que los informes de casos, si estos estudios no cuentan con datos de apoyo adicionales, resultan inadecuados para identificar las relaciones de causa y efecto.

Analíticos

Los estudios epidemiológicos analíticos son los medios principales para establecer relaciones causales entre sustancias específicas y efectos adversos en la salud humana.

Las dos categorías principales de estudios analíticos son estudios de cohorte y estudios de casos y controles.

En un estudio de cohorte, el estado de salud de los individuos expuestos o los que presentan determinado factor de riesgo se rastrea y compara con el estado de salud de los individuos no expuestos o con el de aquellos que no presentan dicho factor. En otras palabras, se rastrea a los sujetos a los que se supone susceptibles para ver si experimentan los resultados esperados en una tasa diferente de la población general. Generalmente, los dos grupos se comparan mediante las tasas de incidencia o mortalidad para la condición que se estudia.

En un estudio de casos y controles, los dos grupos de comparación son los siguientes:

- individuos con una enfermedad o condición particular (casos)



Una deficiencia de los estudios de casos que se llevan a cabo con seres humanos es la dificultad de encontrar un grupo de control apropiado.

-
- individuos similares sin la condición particular (controles).

Los individuos de estos grupos se evalúan según sus antecedentes de exposición al presunto agente o agentes causales. Sin embargo, al igual que en los informes de casos, los estudios de casos y controles tienen una debilidad inherente y es el hecho de que dependen, en parte, de la información (sea registrada o recordada) acerca de las exposiciones pasadas. Otra deficiencia reside en la dificultad para encontrar grupos de control apropiados, personas similares a los casos salvo por la ausencia de la condición que se estudia.

Debido a las diversas dificultades asociadas con estudios realizados con seres humanos, los estudios sobre efectos en la salud relacionados con exposiciones tóxicas más generalizados y útiles se llevan a cabo en animales.

Estudios en animales

Los estudios realizados en animales pueden basarse en diseños experimentales antes que en diseños de observación.

El trabajo con animales permite a los investigadores eliminar algunos de los problemas que implican los estudios realizados con seres humanos. La diferencia básica es que los estudios en animales pueden basarse en diseños experimentales antes que en diseños de observación. Ello permite a los investigadores tener mayor control sobre las condiciones de exposición, la población expuesta (y la población usada como grupo de control) y los efectos medidos. Una ventaja importante de este tipo de control es que se puede contar con un estudio y con grupos de control más homogéneos. Además, todas las actividades de estudio, desde la exposición y el dosaje hasta la observación y evaluación de laboratorio, pueden ser más sistemáticas y estandarizadas y de ese modo mejorar la validez de los resultados. Dado que los estudios en animales permiten un control tan minucioso de los procedimientos y variables, pueden establecer relaciones verificables entre la exposición a una sustancia y los efectos tóxicos resultantes en los sujetos de prueba.

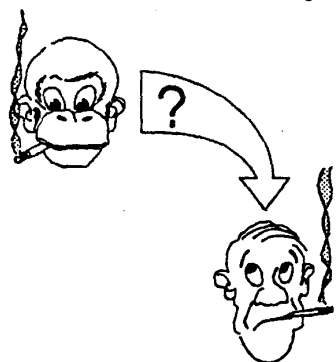
Limitaciones de los estudios toxicológicos

Aunque los estudios realizados en animales ofrecen muchas ventajas obvias sobre los estudios llevados a cabo con seres

humanos, también presentan una clara desventaja: los animales de laboratorio no constituyen el principal objeto de interés. Los datos adquiridos a través de los estudios toxicológicos deben transformarse o extrapolarse antes de que puedan usarse para indicar cómo es la respuesta humana a la exposición tóxica.

El uso de los datos toxicológicos provenientes de estudios realizados en animales para reglamentar las exposiciones humanas reales a sustancias tóxicas implica tres extrapolaciones problemáticas:

- del animal al ser humano;
- del laboratorio a la vida real, y
- de una dosis alta a una dosis baja.



Los datos recogidos a partir de animales en un ambiente controlado pueden o no ser válidos para los humanos en el mundo real.

No hay ninguna garantía de que los datos recogidos a partir de animales en un ambiente controlado sean válidos para los seres humanos en el mundo real. Además, los estudios de toxicidad animal generalmente usan dosis sumamente altas para forzar respuestas mensurables. ¿Quién puede asegurar que los datos adquiridos de esta manera pueden extrapolarse significativamente para indicar efectos asociados con la exposición a dosis menores?

1. ¿Cuál es la principal desventaja de usar estudios realizados con seres humanos para evaluar los efectos adversos en la salud por exposición a contaminantes tóxicos del aire?
2. ¿Qué es epidemiología?
3. ¿Cuál es la mayor ventaja de los estudios realizados en animales en comparación con los estudios efectuados con seres humanos?

4. ¿Cuáles son las tres extrapolaciones problemáticas que es necesario establecer cuando se usan datos toxicológicos provenientes de estudios realizados en animales para reglamentar la exposición humana a las sustancias tóxicas?

Tipos de estudios toxicológicos

En los animales se realizan diversos tipos de estudios toxicológicos, los cuales tienen como finalidad general identificar los tipos de efectos adversos en la salud causados por una sustancia química y la variedad de dosis sobre las cuales se producen los efectos. Estos estudios pueden agruparse en cuatro categorías principales y cada una tiene usos específicos diferentes:

- de corto plazo;
- subcrónicos;
- crónicos, y
- especiales (pruebas de mutagénesis y teratogénesis).

Estudios de corto plazo

A los estudios de corto plazo también se les llama *estudios de toxicidad aguda* porque se basan en los efectos tóxicos producidos por una sola exposición a determinada sustancia. Los estudios de este tipo se usan principalmente para calcular la dosis letal media de sustancias no carcinogénicas (LD_{50}), la dosis de determinada sustancia que es letal para la mitad de la población expuesta. Conocer este valor es importante para realizar estudios de larga duración, puesto que los investigadores se verían en problemas si los animales sometidos a prueba murieran en la mitad del estudio. Las pruebas agudas también pueden revelar el sistema de órganos diana de una sustancia, lo que constituye información importante en el diseño de pruebas adicionales. Asimismo, la comparación de los valores DL_{50} de sustancias químicas revela sus niveles relativos de toxicidad.

Los estudios de corto plazo se usan para calcular la dosis letal media.

Estudios subcrónicos

Los estudios subcrónicos o prolongados generalmente implican la dosificación diaria o intermitente durante varios días, semanas o meses. Este tipo de pruebas puede ayudar a identificar los órganos o tejidos diana que, de manera específica, sufren efectos perjudiciales por la exposición a una sustancia particular. También ofrecen una oportunidad para observar cómo afecta a la respuesta tóxica el periodo de exposición. Para los agentes no carcinogénicos, los estudios subcrónicos suelen ser suficientes para precisar el valor umbral, dosis bajo la cual no se observan efectos adversos significativos en la salud.

Los estudios subcrónicos ayudan a identificar los órganos o tejidos diana que sufren efectos perjudiciales por la exposición a una sustancia particular.

Estudios crónicos

Los estudios crónicos suponen una dosificación diaria o intermitente durante una fracción significativa del periodo de vida, en general alrededor de dos años. Aunque pueden utilizarse para comprobar y perfeccionar los datos de los estudios subcrónicos, se usan principalmente para determinar el potencial carcinogénico de los productos químicos. A fin de evaluar la presencia de cáncer, los investigadores realizan exámenes patológicos completos en todos los sujetos de prueba, tanto aquellos que mueren durante el estudio como aquellos que sobreviven a la exposición crónica. Incluso los tumores benignos se consideran evidencia del potencial carcinogénico, porque se acepta ampliamente que ninguna sustancia química causa exclusivamente tumores benignos: como dice el refrán, *cuando el río suena, es porque piedras trae*.

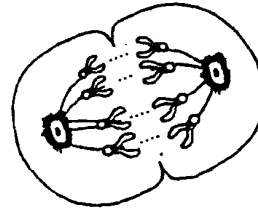
Los estudios crónicos se usan principalmente para determinar el potencial carcinogénico de las sustancias químicas.

Estudios especiales

Ciertos estudios toxicológicos se definen antes por el sujeto observado que por su duración. Algunas pruebas están específicamente diseñadas para evaluar el potencial de mutagénesis de las sustancias químicas. La mutagénesis es la capacidad de dichas sustancias para alterar el material genético en el núcleo de las células en formas que pueden transmitirse durante la división celular. Dado que la mutagénesis a menudo conduce a la carcinogénesis, las pruebas mutagénicas generalmente se usan para seleccionar los

carcinógenos potenciales. Una ventaja de las pruebas mutagénicas es que pueden realizarse *in vitro* (esto es, fuera del organismo). En consecuencia, los resultados pueden obtenerse más rápido y a menor costo que con estudios realizados en organismos animales. Sin embargo, dado que solo proporcionan una aproximación general de la respuesta del animal, los resultados son solo indiciarios y no concluyentes.

La mutagénesis es la capacidad de las sustancias químicas de alterar el material genético de las células en formas que pueden transmitirse durante la división celular.



Otros estudios se centran en los efectos teratogénicos de las sustancias químicas. La teratogenicidad es la aparición de defectos en un organismo mientras se desarrolla, entre la concepción y el nacimiento.

Los estudios multigeneracionales están diseñados para determinar los efectos de las sustancias químicas en el sistema reproductor. Tales estudios se realizan de manera característica en tres generaciones de las especies bajo prueba.

5. ¿Cuál es la finalidad principal de los estudios toxicológicos de corto plazo?
6. Los estudios _____ ayudan a identificar los tejidos u órganos diana que sufren efectos perjudiciales por la exposición a una sustancia particular.
7. ¿Cuál es el principal uso de los estudios crónicos?
8. ¿Qué es la mutagénesis?

Cuantificación de la respuesta y clasificación del riesgo

Una de las metas principales de los estudios sobre efectos adversos en la salud es identificar medidas cuantificables de

los niveles críticos de las sustancias tóxicas. En cuanto a los estudios en sí, ello implica la identificación de diversos niveles de respuesta, algunos de los cuales se tratarán a continuación. En cuanto al establecimiento de la reglamentación, se han desarrollado diversos sistemas de clasificación de riesgos, especialmente para la carcinogenicidad. Algunos de estos esquemas de clasificación de riesgo de cáncer también se describirán posteriormente.

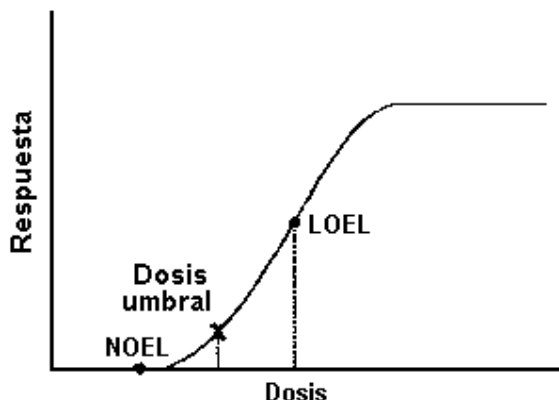
Niveles de respuesta

Los estudios toxicológicos en animales y otros experimentos controlados procuran establecer diversas dosis críticas de sustancias. Para los no carcinógenos, estas dosis incluyen las siguientes:

- Valor umbral, la dosis mínimamente efectiva de cualquier producto químico que provoca una respuesta.
- DL_{50} , dosis letal media.
- NOEL, nivel de efecto no observable.
- NOAEL, nivel de efecto adverso no observable.
- LOEL, nivel mínimo de efecto observable.
- LOAEL, nivel mínimo de efecto adverso observable.

La dosis crítica comúnmente usada para los no carcinógenos es el valor umbral, un punto teórico por encima del cual se observan efectos mientras que por debajo no. Comúnmente se considera al umbral como el valor intermedio entre el NOEL y el LOEL. A veces, para ahorrar tiempo y por precaución, se usa el NOEL como una aproximación conservadora al umbral para determinar los niveles seguros de exposición.

El valor umbral es el punto de concentración por encima del cual se observan efectos y por debajo del cual no se advierte efecto alguno.



El valor umbral a menudo se calcula como el valor intermedio entre el NOEL y el LOEL.

En general, se cree que los carcinógenos presentan un riesgo finito, incluso en niveles moleculares de dosificación; por consiguiente, no presentan un valor umbral. Esta hipótesis merece mayor investigación, en particular para los carcinógenos que no actúan directamente en el ADN. En efecto, algunos estudios han identificado el NOEL en presuntos carcinógenos. Sin embargo, la mayoría de los investigadores atribuye tales resultados al hecho de que las pruebas en animales tienen un poder limitado para detectar efectos.

Niveles de riesgo

Muchos grupos han creado sistemas para clasificar los contaminantes tóxicos del aire según los niveles de riesgo. La principal preocupación reflejada en la mayoría de los sistemas es el riesgo carcinogénico. A continuación se esboza algunos de los esquemas de clasificación más comunes.

Factor de riesgo unitario

El Grupo de Evaluación Carcinogénica (Carcinogenic Assessment Group, CAG) usa lo que llama “factor de riesgo unitario” para establecer los niveles de riesgo de las sustancias tóxicas. El factor de riesgo unitario es el riesgo asociado con 70 años de exposición a un microgramo de una sustancia por metro cúbico de aire. En general, un riesgo de cáncer de una o menos de una muerte en exceso en un millón se considera aceptable.

El factor de riesgo unitario es el riesgo asociado con 70 años de exposición a 1a concentración de 1mg/m³ de una sustancia en el aire.

Valores umbral límite (TLV)

En 1983-1984 la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) creó un esquema de clasificación para los niveles seguros de exposiciones a sustancias químicas tóxicas. Este esquema se basa en valores umbral límite (TLV, por sus siglas en inglés) y se divide en tres categorías:

- Concentración promedio ponderada en el tiempo (TWA, por sus siglas en inglés), basada en una jornada laboral de ocho horas y una semana laboral de 40 horas.

-
- Límite de exposición de corto plazo (STEL, por sus siglas en inglés), para un periodo de exposición corto (usualmente, 185 minutos).
 - Valor techo (TLV-C, por sus siglas en inglés), valor que no debe excederse ni aun ligeramente.

Estos tres niveles críticos (TWA, STEL, TLV-C) se han establecido para más de 600 sustancias químicas. Estos valores se conciben solo para prevenir los efectos agudos y no se actualizan regularmente. La American Conference of Governmental Industrial Hygienists establece explícitamente que los TLV no se deben usar como índices de toxicidad ni en evaluaciones de salud ambiental.

Otros índices de riesgo carcinogénico

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (International Agency for Research and Cancer, IARC) ha creado el siguiente esquema de clasificación de carcinogenicidad:

- Categoría 1: carcinogénico para los seres humanos, con evidencia epidemiológica suficiente.
- Categoría 2A: probablemente carcinogénico para los seres humanos, generalmente con evidencia limitada sobre seres humanos.
- Categoría 2B: probablemente carcinogénico, pero, por lo general, sin evidencia sobre seres humanos.
- Categoría 3: evidencia suficiente de carcinogenicidad obtenida en animales de laboratorio.

La EPA clasifica el potencial carcinogénico de los agentes según el siguiente esquema:

- Grupo A: carcinógenos humanos, con evidencia suficiente obtenida de estudios epidemiológicos.
- Grupo B1: carcinógenos humanos probables, con evidencia limitada de estudios epidemiológicos.
- Grupo B2: carcinógenos humanos probables, con evidencia suficiente de estudios realizados en animales y evidencia inadecuada o inexistente a partir de estudios epidemiológicos.

- Grupo C: carcinógenos humanos posibles, con evidencia limitada de estudios en animales y sin información sobre los seres humanos.
- Grupo D: no clasificado debido al carácter inadecuado de los datos sobre humanos y animales.
- Grupo E: sin evidencia de carcinogenicidad en los seres humanos, a partir, al menos, de dos estudios en animales de diferentes especies o en estudios realizados en animales y en seres humanos.

9. ¿Qué es el valor umbral?
10. ¿En qué consiste el factor de riesgo unitario?
11. ¿Con qué objeto se fijan valores umbral límite?

Respuestas a las preguntas de autoevaluación

1. Desde el punto de vista ético, los seres humanos no pueden ser sometidos a sustancias reconocidas como nocivas o sospechosas de serlo.
2. El estudio de la distribución y frecuencia de una enfermedad en una población específica.
3. Los estudios realizados en animales se basan en diseños experimentales antes que en diseños de observación. Esto permite ejercer un mayor control sobre las condiciones de exposición, la población expuesta y los efectos medidos.
4. Del animal al ser humano, del laboratorio a la vida real y de una dosis alta a una dosis baja.
5. Calcular la dosis letal media de las sustancias no carcinogénicas.
6. Subcrónicos.
7. Determinar el potencial carcinogénico de una sustancia química.
8. Es la capacidad de las sustancias químicas para alterar el material genético en el núcleo de las células en formas que pueden transmitirse durante la división celular.
9. Un punto teórico por encima del cual se observan efectos y por debajo del cual no.
10. Es el riesgo asociado con 70 años de exposición a un microgramo de una sustancia por metro cúbico de aire.
11. Para prevenir efectos agudos.