

Introducción a la ingeniería medioambiental

Tercera Edición

Gilbert M. Masters

Stanford University

Wendell P. Ela

University of Arizona

Revisión técnica

Yolanda Díaz Parra

Traducción

Yolanda Díaz Parra

Juan Muñoz Montejano



Madrid • México • Santafé de Bogotá • Buenos Aires • Caracas • Lima • Montevideo
San Juan • San José • Santiago • São Paulo • White Plains



Evaluación del riesgo

CAPÍTULO

4

Todas las sustancias son venenosas; no hay ninguna que no sea venenosa. La dosis correcta diferencia un veneno de un remedio.

Paracelso (1493-1541)

-
- 4.1. Introducción
 - 4.2. Perspectivas del riesgo
 - 4.3. Percepción del riesgo
 - 4.4. Evaluación del riesgo
 - 4.5. Identificación del riesgo
 - 4.6. Evaluación de la dosis-respuesta
 - 4.7. Evaluación de la exposición humana
 - 4.8. Caracterización del riesgo
 - 4.9. Análisis comparativo del riesgo

Problemas

Referencias

4.1. | Introducción

Uno de los cambios más importantes en política medioambiental en los años 80 fue la aceptación del papel de la evaluación y gestión del riesgo en la toma de decisiones medioambientales. En la legislación ambiental anterior, tal como las leyes de calidad del aire y del agua, el concepto del riesgo apenas se menciona; en vez de eso, esas leyes requirieron que los estándares de contaminación se englobaran dentro de los márgenes adecuados para proteger la salud pública. Junto con estos estándares, se asumieron los umbrales de los contaminantes, y que la exposición a concentraciones por debajo de estos umbrales, no produciría daño. Todo cambió cuando los problemas de residuos tóxicos, finalmente, fueron reconocidos y evaluados. Muchas sustancias tóxicas se sospecha que son cancerígenas; esto es, que pueden causar cáncer, o ser posibles precursores de cáncer, usualmente se supone que aún la más pequeña exposición entraña algún riesgo.

Si cualquier exposición a una sustancia causa algún riesgo, ¿cómo podemos establecer los estándares de calidad del aire y el agua? Cuando limpiamos un lugar de residuos peligrosos, ¿hasta qué punto la limpieza es completa?; esto es, ¿cómo sabemos que lo limpio está limpio? En algún punto la limpieza general, la salud y los riesgos ambientales no pueden justificar que los costos continúen y, desde la perspectiva del riesgo, la sociedad quizás gaste mejor el dinero en otra parte. Casi por definición, lograr el riesgo cero costaría una infinidad de dinero, así que los dirigentes políticos han tenido que confrontar el intercambio entre el riesgo aceptable y el costo aceptable. Son decisiones complicadas dada nuestra comprensión, muy limitada, de enfermedades tales como el cáncer, además de la escasez de datos con respecto a las decenas de millares de sustancias químicas sintéticas que se están usando y esparciendo hoy. Desgraciadamente, los que tienen responsabilidad para crear y administrar las regulaciones ambientales tienen que tomar medidas, incluso si las respuestas definitivas de la comunidad científica, en la relación con la exposición y el riesgo, no están disponibles.

El resultado ha sido la polémica existente en el campo del riesgo medioambiental. Nadie está cómodo con él. Los científicos normalmente rechazan el condensar grandes cantidades de datos inciertos, frecuentemente conflictivos y normalmente ambiguos, extrapolados sobre algo medido una o dos veces. Los funcionarios reguladores son repudiados por el público cuando proponen un nivel de riesgo, que ellos piensan tolerable, para que una comunidad pueda vivir en un lugar donde se han vertido residuos tóxicos. Los reguladores del gasto público piensan que los riesgos son sobreestimados sistemáticamente, teniendo como resultado demasiado dinero para gastar en una pequeña mejora de la salud pública. Otros piensan que los riesgos están subestimados, ya que la evaluación del riesgo está basada en datos obtenidos de la exposición a una sustancia química, ignorando los efectos sinérgicos, muy probables que ocurran, cuando estamos expuestos a millares de ellas en nuestra vida diaria.

Parte de los conflictos referidos pueden tratarse mejor si distinguimos entre evaluación del riesgo y gestión del riesgo. La *evaluación del riesgo* es el lado científico de la historia. Es la reunión de los datos que vamos a utilizar, para relacionar la dosis-respuesta. Tales datos entonces, pueden combinarse con estimaciones de la probable exposición humana para crear la evaluación del riesgo general. La *gestión del riesgo*, por otra parte, debe decidir qué hacer. Tomar una decisión, bajo extrema incertidumbre, acerca de cómo asignar los recursos nacionales protegiendo la salud y el ambiente. El juicio político y social es enorme al tomar estas decisiones. ¿Es aceptable una probabilidad entre un millón de contraer cáncer? y, si es así, ¿qué vamos a hacer para lograrlo?

4.2. | Perspectivas del riesgo

El punto de partida usual para explicar el riesgo es indicar que hay algún riesgo en todo lo que hacemos y, puesto que todos nosotros moriremos algún día, el riesgo de morir, por cualquier causa, es del uno o del cien por cien. Es fácil reunir los datos de las causas de muerte, tal como se ve en la Tabla 4.1, que nos muestra un enfoque sobre el riesgo. Por ejemplo, de las 2.393 millones de muertes predichas en los Estados Unidos en 2006, 564.800 fueron causadas por cáncer. Con la edad nos descuidamos, y las complicaciones, podríamos decir eso, por término medio, el riesgo, o la probabilidad, de que alguien en los Estados Unidos muera de cáncer ronda el 24% ($564.800/2.393.000 = 0,24$).

TABLA 4.1. Principales causas de muerte en EE.UU. en 1992

Causa	Muertes anuales (miles)	Porcentaje
Enfermedad cardiovascular	720	33
Cáncer (neoplasma maligno)	521	24
Enfermedad cerebrovascular (apoplejías)	144	7
Enfermedades pulmonares (bronquitis, enfisema, asma)	91	4
Neumonía y gripe	76	3
Diabetes <i>mellitus</i>	50	2
Accidentes con vehículos sin motor	48	2
Accidentes con vehículos a motor	42	2
SIDA/VIH	34	1,6
Suicidio	30	1,4
Homicidio	27	1,2
Otras causas	394	18
Muertes totales anuales	2.177	100

Fuente: Kolluru, *et al.*, 1996.

Adviértase que no hay unidades asociadas con el riesgo, aunque es posible que necesitemos otra forma de clasificar, por ejemplo, si el riesgo es un riesgo de la vida o un riesgo anual, si es un riesgo medio para la población general, o un riesgo para individuos concretos que realizan alguna actividad, o si es expresado como un porcentaje, o como una fracción decimal. Por ejemplo, en los Estados Unidos, fumar causa la muerte de aproximadamente 400.000 personas al año. De promedio, la probabilidad de morir a causa del tabaco, ronda el 18% ($400.000/2.177.000 = 0,18$). Obviamente, sin embargo, el riesgo de que alguien muera por fumar depende de lo mucho que esa persona fume y de la exposición a los cigarrillos de otros. La probabilidad de que una persona que fuma un paquete de tabaco al día, muera de cáncer, enfermedades cardíacas, o contraer efisema es aproximadamente del 0,25 o del 25% (Wilson y Crouch, 1987). Estadísticamente, los fumadores acortan su esperanza de vida unos 5 minutos por cada cigarrillo que fuman, que es aproximadamente el tiempo que te tomas en fumar ese cigarrillo.

La evaluación del riesgo ambiental trata el incremento de las probabilidades de que ocurra algún daño. Por ejemplo, la Agencia de Protección del Medioambiente (EPA, *Environmental Protection Agency*) procura controlar nuestra exposición a niveles tóxicos, que provocarán el incremento de riesgo de cáncer en la vida de los ciudadanos más expuestos, que alcanza, aproximadamente, desde 10^{-6} (1 cáncer adicional por millón de personas) al 10^{-4}

(100 cánceres adicionales por millón de personas). Se prevé que de los 260 millones de americanos, 10^{-6} corren el riesgo de contraer cáncer por exposición a una particular sustancia tóxica. Esto significaría 260 cánceres extra durante sus vidas. Supongamos que asumimos una vida típica de 70 años. Entonces repartir estos 260 cánceres en esos 70 años sugiere, aproximadamente, 4 cánceres extra por año en los Estados Unidos. La Tabla 4.1 nos muestra que ocurren 521.000 muertes por cáncer al año, así que, los 4 cánceres extra, causados por la exposición tóxica, sería inferior al 0,001% de la tasa nominal.

Enfocar los riesgos como la probabilidad anual de muerte de los individuos que desarrollan determinadas actividades es una manera mucho más específica de expresar los riesgos que mirando, simplemente, la población total. Otro ejemplo son los motociclistas con 2.000 muertes al año por cada 100.000 motociclistas. Otro ejemplo, es el riesgo asociado al consumo de 4 cucharadas colmadas de mantequilla de cacahuete al día. En un proyecto con cacahuetes inoculados con un grupo de sustancias químicas llamadas aflatoxinas, se comprobó que causaban tumores malignos en varios animales, como ratas, ratones, conejillos de indias, y monos. La Administración de Comidas y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) restringe la concentración de aflatoxinas en los productos que contienen cacahuete a 20 ppmm (decisión basada en el riesgo), y el 0,8 de cada 100.000 personas muere cada año por la ingestión de 4 cucharadas colmadas de mantequilla de cacahuete. Otro punto interesante de la Tabla, está asociado con los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*) se crean cuando se hace mucho la carne. Como se verá en el Capítulo 7, los PAH se forman cuando el carbono contenido en la materia no se oxida completamente durante la combustión, así que, el consumo de filetes churruscados conlleva algún riesgo de cáncer. En la Tabla 4.2 se estima que 0,5 muertes de 100.000 por año son debidas al consumo de 3 onzas de sustancias carbonizadas procedentes de los filetes, por día. Obsérvese, en comparación, que el riesgo anual asociado con un riesgo de uno entre un millón durante toda la vida es de 0,0014 por 100.000.

TABLA 4.2. Riesgo anual de muerte asociada con ciertas actividades

Actividad/exposición	Riesgo anual (muerte por 100.000 personas en riesgo)
Motociclismo	2.000
Fumar (todas las causas)	300
Fumar (cáncer)	120
Vuelo con ala delta	80
Minería del carbón	63
Agricultura	36
Vehículos a motor	24
Clorado del agua potable (cloroformo)	0,8
4 cucharadas colmadas de mantequilla de cacahuete al día (aflatoxinas)	0,8
3 onzas de sustancias carbonizadas en 1 filete por día (hidrocarburos aromáticos policíclicos)	0,5
1 entre 1 millón por riesgo en la vida	0,0014

Fuente: basada en Wilson y Crouch, 1987.

Los datos de la Tabla 4.1 están basados en datos actuales, así es que pueden considerarse exactos, pero los datos de la Tabla 4.2 y 4.3 están mezclados valores actuales y estimaciones basadas en varios modelos de riesgo. Siempre hay que tener en mente que cuando los riesgos están basados en modelos, generalmente hay mucha incertidumbre en las estimaciones.

TABLA 4.3. Actividades que incrementan el riesgo de mortalidad 1 entre 1 millón

Actividad	Tipo de riesgo
Fumar 1,4 cigarrillos	Cáncer, enfermedades del corazón
Beber medio litro de vino	Cirrosis de hígado
Pasar una hora en una mina de carbón	Silicosis
Vivir dos días en Nueva York o Boston	Contaminación del aire
Viajar 300 millas en coche	Accidente
Volar 1.000 millas en jet	Accidente
Volar 6.000 millas en jet	Cáncer por radiación cósmica
Viajar 10 millas en bicicleta	Accidente
Viajar 6 minutos en canoa	Accidente
Vivir dos meses de verano en Denver (sobre el nivel del mar)	Cáncer por radiación cósmica
Vivir 2 meses con un fumador de cigarrillos	Cáncer, enfermedades de corazón
Comer 40 cucharadas colmadas de mantequilla de cacahuete	Cáncer de hígado causado por aflatoxinas
Comer 100 filetes chamuscados	Cáncer por benzopireno
Vivir 50 años a 5 millas de un reactor nuclear	Accidente por liberar radiación

Fuente: Wilson, 17979.

Wilson (1979) proporciona algunas perspectivas del riesgo comparando ciertas actividades con igual riesgo, por ejemplo, uno entre un millón (10^{-6}). Por ejemplo, las estadísticas de aviación indican que todos los años se recorren en los EE.UU. unas 100.000 millones de millas/pasajero, en las cuales mueren cada año unas 100 personas. Es decir, muere una persona por cada 1.000 millones de millas/pasajero. Viajar durante 1.000 millas tendría, por tanto, un riesgo de cerca de 10^{-6} . Otro ejemplo, Wilson cita estadísticas de tasas de muertes causadas por emisiones de sulfuro provenientes de una fábrica de carbón en el este de Mississippi. Se dan 20.000 muertes por año entre 100 millones de personas expuestas a este aire contaminado, el riesgo medio sería $20.000/100.000.000$ o $0,0002$ por año de exposición. Dos días respirando este aire contaminado podría suponer un riesgo de $2/365 \times 0,0002 = 10^{-6}$. Otro ejemplo, de riesgo 1 entre 1 millón nos lo muestra la Tabla 4.3. Según ella podemos afirmar, por ejemplo, que fumar 1,4 cigarrillos es equivalente, en términos de riesgo, a vivir 50 años a unas 5 millas de una central nuclear. Otra vez, se ha de tener en cuenta, que estos valores son aproximaciones.

Uno de los propósitos de la evaluación del riesgo es proporcionar un punto de partida para equilibrar los intercambios entre un incremento del riesgo aceptable y el costo del control del nivel de riesgo. La Tabla 4.4 expone algunas estimaciones de gastos para prolongar

TABLA 4.4. Estimaciones de gasto para ganar 1 año de vida en programas seleccionados

Programa	1990 \$ americanos
Vacunación de los niños	No indicado
Eliminar el plomo de la gasolina	No indicado
Normas de seguridad en construcciones bajo tierra	52.000
Centros de hemodiálisis	56.000
Bypass de la arteria coronaria	68.000
Airbag de los nuevos coches	109.000
Control de dioxina en las fábricas papeleras	5.570.000

Fuente: Kolluru, *et al.*, 1996, basado en datos de la Escuela de Salud Pública de Harvard.

1 año de vida. Las vacunas y la eliminación progresiva del plomo en la gasolina, no están indicadas con coste alguno, porque los beneficios sanitarios superan, con mucho, los costes que requieren. El control de la contaminación en el caso de emisiones principales se considera un coste rentable, pero la Tabla 4.4 sugiere que el control de las dioxinas en la industria papelera es, verdaderamente, muy costoso.

4.3. | Percepción del riesgo

Los datos, tal y como están expuestos en las tablas anteriores, a menudo se utilizan para tratar de asociar el riesgo para la salud, con las perspectivas de contaminación. Sin embargo, generalmente, las percepciones del riesgo, vistas por un ingeniero o por un científico familiarizado con los números, son muy diferentes de las percepciones de un individuo que vive cerca de un lugar de vertidos tóxicos. Los sociólogos han estudiado este fenómeno y concluyen que hay varios atributos del riesgo que puede aumentar el nivel de ansiedad de alguien, evaluando su propia exposición personal.

Por ejemplo, es más probable dañar a las personas cuando no tienen control del riesgo al que se ven expuestos, y se hacen más temerosos cuando desconocen los riesgos que cuando les son familiares. Asumimos fácilmente el riesgo de chocar contra un árbol, ya que podemos esquivarlo, porque es una actividad voluntaria, y conocemos y entendemos los riesgos. Nos ponemos en peligro al conducir coches, pero sentimos algo de control, y creemos que asumir ese riesgo vale los beneficios. Aceptamos también los riesgos naturales, tales como terremotos y huracanes mucho más fácilmente que los no naturales, como la liberación accidental de isocianato de metilo de un tanque de almacenaje en Bhopal (India) en 1984, donde murieron 3.400 personas. Nos sentimos más cómodos, probablemente, si vivimos junto a una gasolinera, a pesar de la exposición al benceno cancerígeno, que viviendo cerca de una central nuclear, con la sensación de desconocimiento y los riesgos inciertos. La Tabla 4.5 ilustra esta noción comparando los atributos que aparecen, con percepciones elevadas de riesgo.

TABLA 4.5. Algunas características que cambian nuestra percepción del riesgo

Características que aumentan la percepción	Características que disminuyen la percepción
Involuntaria	Voluntaria
Exótica	Familiar
Incontrolable	Controlable
Controlada por otros	Control propio
Miedo	Aceptable
Catastrófico	Crónico
Causado por el hambre	Natural
Inquietante	Equitativo
Efectos permanentes	Efectos temporales
No hay beneficios aparentes	Beneficios visibles
Desconocido	Conocimiento
Incierto	Certeza
Fuente no fiable	Fuente fiable

Fuente: basado en Slovic, 1987, y Slovic, *et al.*, 1980.

Que estas características del riesgo sean tan importantes para el público, puede ser una fuente de frustración para la comunidad técnica, pero esto es así, y debe ser reconocido por cualquiera que necesite comunicar al público los conceptos de riesgo. Encontrar un camino para ayudar a las personas a actuar frente a los riesgos reales de la vida, y a preocuparse menos de los secundarios, es un desafío difícil.

4.4. Evaluación del riesgo

Lo que nos importa es la probabilidad de que la exposición de algunas personas a alguna combinación de sustancias químicas pueda causar una respuesta, como por ejemplo, cáncer, esterilidad, daño neurológico, problemas de desarrollo o defectos de nacimiento. Es decir, queremos comenzar a desarrollar las nociones de evaluación del riesgo. La Academia Nacional de Ciencia (1983) sugiere que esa evaluación del riesgo se divida en los siguientes cuatro pasos: identificación del peligro, evaluación de la dosis-respuesta, evaluación de la exposición, y caracterización del riesgo. Después de que se haya completado la evaluación del riesgo viene la etapa importante de la gestión de riesgos, como se muestra en la Figura 4.1. Los cuatro pasos de la evaluación del riesgo los describimos a continuación:

- *Identificación del peligro* es el proceso de determinar qué sustancia química concreta es la causante del particular efecto sobre la salud, como el cáncer o los defectos de nacimiento. Como los datos humanos, normalmente, son difíciles de obtener, se comprueba si una sustancia química es tóxica en animales y otros organismos.
- *Evaluación de la dosis-respuesta* es el proceso de la caracterización de las relaciones entre la dosis que hay que administrar o recibir de un agente y la incidencia de una posible respuesta adversa. Son posibles muchas dosis-respuesta para un agente dado dependiendo de las condiciones, si la respuesta es cancerígena (causa cáncer) o no cancerígena, y si el experimento es una prueba puntual o una prueba crónica a largo plazo. Como la mayoría de las pruebas se realiza con dosis altas, la evaluación de la

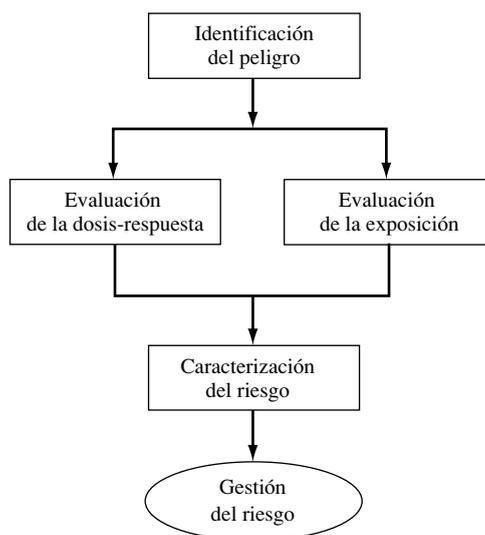


FIGURA 4.1. La evaluación del riesgo se divide normalmente en 4 etapas, seguido por la gestión del riesgo.

dosis-respuesta debe incluir una consideración para el método apropiado de extrapolar los datos a tasas bajas de exposición, que son más probables de experimentar por los humanos. La parte de la evaluación debe incluir también un método de extrapolar los datos de animales a humanos.

- *Evaluación de la exposición* engloba determinadas razas y naturalezas de la población que ha sido expuesta a la toxina en consideración y el plazo de tiempo y concentración tóxica a la que han sido expuestos. Las consideraciones deben darse para cada factor, como la edad y la salud de la población expuesta, historial de fumador, la probabilidad de cuántos miembros de la población puedan estar embarazadas, y si hay o no efectos sinérgicos durante la exposición a múltiples sustancias tóxicas.
- *Caracterización del riesgo* es la integración de las tres etapas anteriores, cuyos resultados son la estimación de la magnitud del problema de la salud pública.

4.5. | Identificación del riesgo

La primera etapa en el análisis del riesgo es determinar si hay o no sustancias químicas a las que haya estado expuesta la población y sus posibles efectos adversos para la salud. Este es el trabajo de los toxicólogos que estudian la naturaleza de los efectos adversos causados por agentes tóxicos, así como, la probabilidad de que ocurra. Empezamos la descripción de este proceso de identificación de peligro resumiendo las sendas que una sustancia química puede tomar, cómo recorren el cuerpo humano y las clases de daño que puede causar. Un esquema sencillo del aparato circulatorio humano se muestra en la Figura 4.2, que identifica los principales órganos y la nomenclatura para efectos tóxicos.

Una sustancia tóxica puede entrar en el cuerpo usando una de estas tres vías de entrada: por ingestión, con comida o bebida, por inhalación, o por contacto con la piel (dermis) u otras superficies exteriores, como los ojos. Una vez absorbidas, viajan por la sangre y se distribuyen, a través de ella, a los órganos de los sistemas. Las sustancias tóxicas pueden entonces ser almacenadas (por ejemplo en las grasas, como es el caso del DDT), o pueden ser eliminadas en la excreción o, también, ser transformadas en alguna otra cosa. El proceso de biotransformación origina, generalmente, metabólicos que pueden ser eliminados más fácilmente del cuerpo que la sustancia química original; sin embargo, el metabolismo puede, también, convertir esas sustancias químicas en formas más tóxicas. La Figura 4.3 representa los movimientos más importantes de tóxicos químicos en el cuerpo, mostrando la absorción, distribución, excreción y almacenamiento. Aunque se muestran como operaciones separadas, todas ellas se producen de manera simultánea.

Hay varios órganos especialmente vulnerables a las sustancias tóxicas. El hígado por ejemplo, que filtra la sangre antes de ser bombeada a los pulmones, es a menudo el objetivo. Dado que las sustancias tóxicas son transportadas por el sistema sanguíneo hasta el hígado, éste está más expuesto al suministro de sangre y puede ser dañado directamente por las sustancias tóxicas. Además, la principal función del hígado es la de metabolizar sustancias, convirtiéndolas en sustancias químicas que puedan ser excretadas más fácilmente del cuerpo, también, son susceptibles al ataque químico de sustancias tóxicas formadas durante el proceso de biotransformación del organismo. Las sustancias químicas que puede causar daño en el hígado se llaman hepatotoxinas. Ejemplos de agentes que producen hepatotoxicidad, incluyen varios compuestos orgánicos sintéticos, como el tetracloruro de carbono (CCl_4), el cloroformo (CHCl_3), y tricloroetileno (C_2HCl_3); pesticidas, como el DDT y, los herbicidas; metales pesados, como el arsénico, el hierro, y el manganeso; y las drogas, como

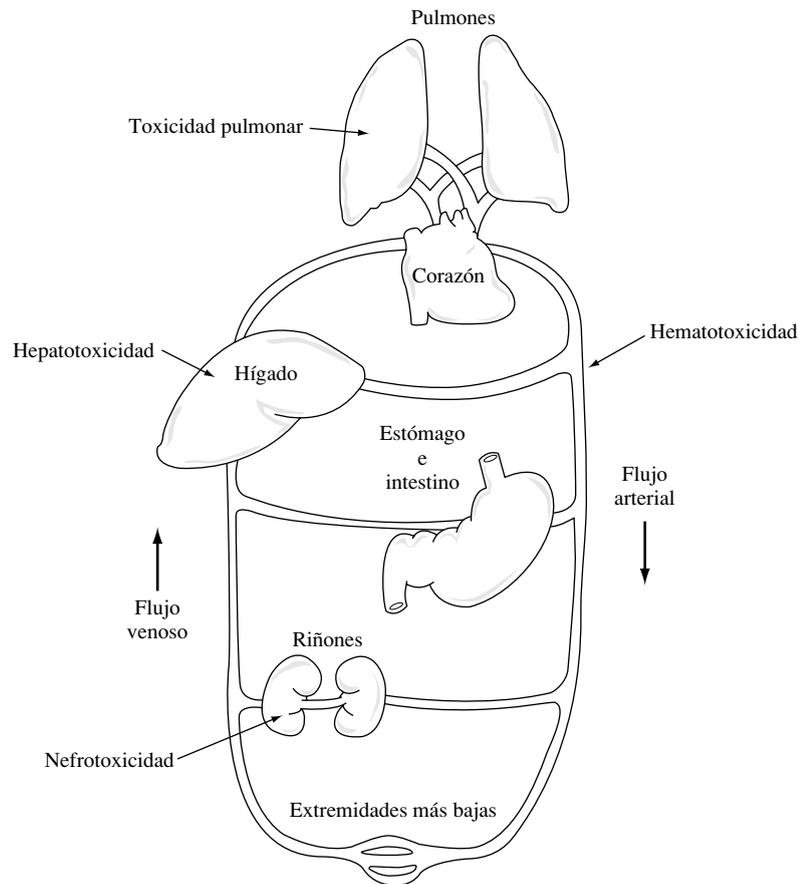


FIGURA 4.2. Sistema circulatorio y nomenclatura para los efectos tóxicos: hepatotoxicidad (hígado), nefrotoxicidad (riñones), toxicidad pulmonar (pulmones), hematotoxicidad (sangre).
(Fuente: basada en James, 1985.)

el paracetamol y los esteroides anabolizantes. Los riñones, también filtran la sangre y, con frecuencia, son susceptibles de dañarse.

Las sustancias químicas tóxicas a menudo afectan a otros órganos y sistemas de órganos. La función de los riñones es filtrar la sangre para eliminar los desechos que serán excretados en forma de orina. Los tóxicos que dañan los riñones, llamados nefrotóxicos, incluyen metales tales como el cadmio, el mercurio, y el plomo, así como, varios hidrocarburos clorados. El daño excesivo del riñón puede disminuir o parar el flujo de la orina, causando la muerte por envenenamiento del cuerpo por acumulación de desechos. La *hematotoxicidad* es el término que describe los efectos tóxicos de sustancias en la sangre. Algunas hematotoxinas son el monóxido de carbono en el aire y los nitratos que contaminan el agua subterránea, afectan a la capacidad de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos. Otros tóxicos, como el benceno, afectan a la formación de plaquetas, necesarias para coagular la sangre. Los pulmones y la piel, debido a su proximidad con contaminantes, a menudo también, se ven afectados por sustancias químicas tóxicas. La función pulmonar puede verse dañada por sustancias como el humo del tabaco, el ozono, el asbesto, y el polvo de cuarzo suspendido en el aire. La piel reacciona de muchas formas frente a un agente químico tóxico, pero el

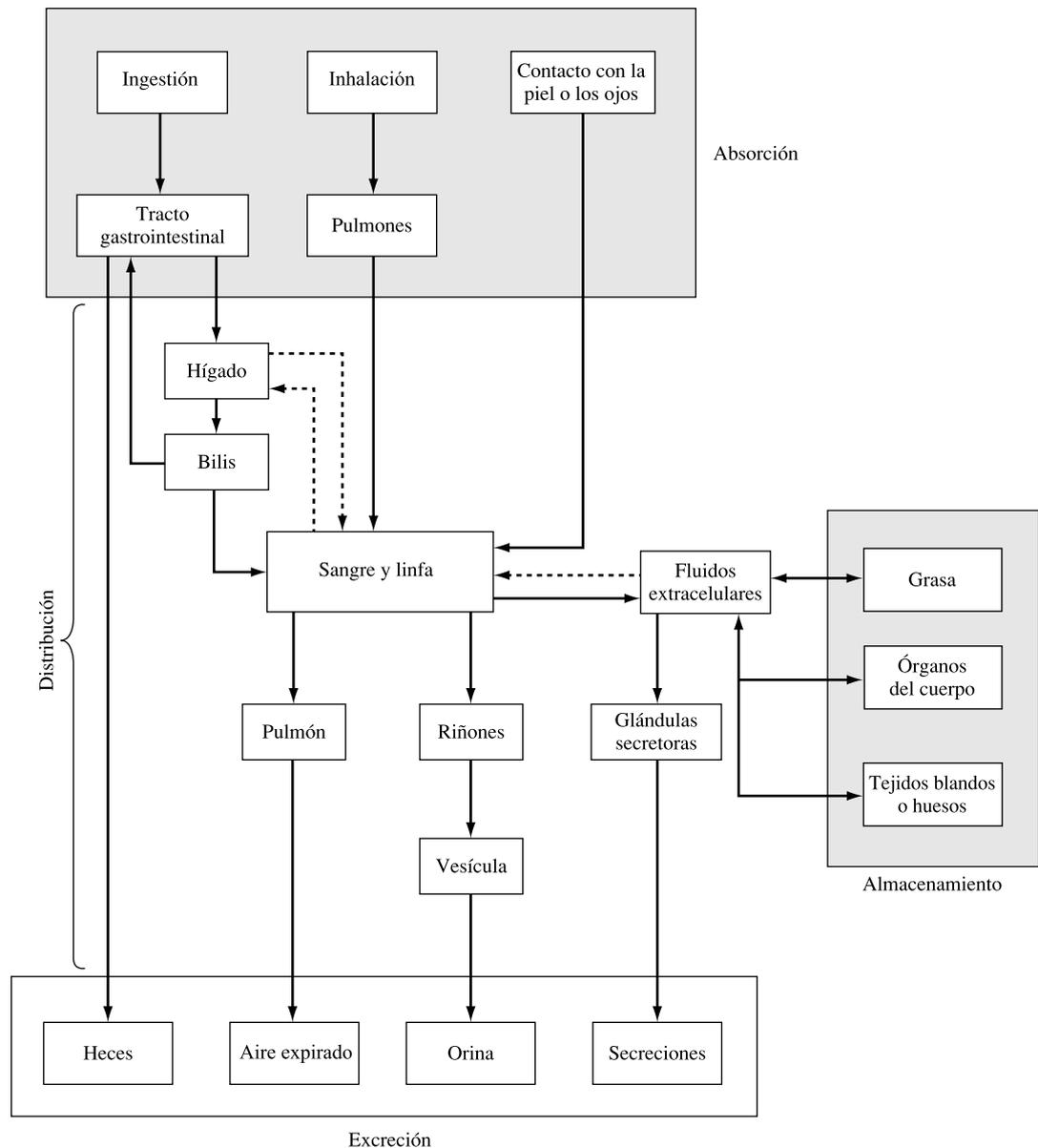


FIGURA 4.3. Destino de las sustancias químicas tóxicas en el cuerpo.
(Fuente: Environ, 1988.)

problema ambiental, más grave y común relacionado con la piel, es el cáncer inducido por la excesiva radiación ultravioleta, como veremos descrito en el Capítulo 8, «Cambio Atmosférico Global».

Toxicidad aguda

Este capítulo empieza con una cita de Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim-Paracelsus sobre cómo la dosis puede ser un veneno. Una medida de la toxicidad de algo, es la cantidad necesaria para causar alguna respuesta aguda, como puede ser la

herida de un órgano, el coma, o aún la muerte. La toxicidad aguda se refiere a los efectos causados en un espacio corto de tiempo, después de la exposición a una sola sustancia química; más tarde, discutiremos los efectos crónicos que esa toxicidad causa, después de periodos prolongados de exposición.

Una forma de describir la toxicidad de una sustancia química es la cantidad que se requiere de ella para causar la muerte de un organismo. La Tabla 4.6 muestra un esquema de la clasificación convencional de toxicidad, expresada en términos de miligramos de sustancia química ingerida por kilogramo de peso de la persona. Esto es, la cantidad que hay que ingerir de una toxina para que sea peligroso para una persona pequeña, como un niño, tanto como para un adulto. Para normalizar una dosis, la primera etapa es relacionar el peso de un animal de laboratorio con una dosis mortal y lo que se esperaría en un humano. Por ejemplo, se necesitan del orden de 20.000 mg de sacarosa¹ ordinaria por kilogramo para matar una rata. Utilizando el sistema de clasificación de la Tabla 4.6, la sacarosa sería considerada, prácticamente no tóxica. Si aumentamos a escala esta dosis para un humano de 70 kg (sin ningún otro ajuste), tomando algo como 1,4 kg de sacarosa (3 libras) ingeridas de golpe sería mortal. En el otro extremo, la bacteria *Clostridium botulinum*, responsable del botulismo (intoxicación alimenticia), es mortal con una sola dosis de sólo 0,00001 mg/kg, así es que es supertóxica (Rodricks, 1992).

TABLA 4.6. Sistema convencional de clasificación de la toxicidad aguda de sustancias químicas en humanos

Clasificación de toxicidad	Probable dosis oral mortal en humanos	
	Dosis (mg/kg por peso del cuerpo)	Promedio por adulto
1. Prácticamente no tóxico	Más de 15.000	Más de 1 cuarto de galón
2. Ligeramente tóxico	5.000-15.000	De 1 pinta a 1 cuarto de galón
3. Moderadamente tóxico	500-5.000	De 1 onza a 1 pinta
4. Muy tóxico	50-500	De 1 cucharadita a 1 onza
5. Extremadamente tóxico	5-50	De 7 gotas a 1 cucharadita
6. Supertóxico	Menos de 5	Menos de 7 gotas

No todos los miembros expuestos de una población reaccionarían de la misma forma ante una toxina, una forma de mostrar la variación es la curva dosis-respuesta que muestra el porcentaje de población que se ve afectada en función de la dosis recibida. En la curva dosis-respuesta de la Figura 4.4, se muestra una escala logarítmica para las dosis, la cuál tiende a rendir el familiar formato de curva S. Fijémonos también en que la dosis se expresa en miligramos de sustancia química ingerida por kilogramo de peso. Normalizando con el peso del cuerpo nos permite extrapolar la dosis para individuos de diferentes tamaños, tal como un niño o un adulto. También, proporciona un primer corte al extrapolar los efectos probables en la curva humana de la dosis-respuesta que ha sido generada por los tests en animales.

Las curvas de la Figura 4.4 exponen la respuesta a la exposición química como una tasa de mortalidad. La dosis que matará al 50% de una población es designada como LD₅₀, donde LD significa dosis mortal (*Lethal Dose*). En la Figura 4.4(a), se muestran las curvas de la dosis-respuesta para 2 sustancias químicas. La sustancia química A tiene un LD₅₀ más bajo que la B, y es siempre más tóxica. La Figura 4.4(b) nos advierte de que, simplemente por

¹ Nota del traductor: azúcar común. La sacarosa alivia el dolor en recién nacidos sometidos a procedimientos dolorosos por el uso de agujas o pinchazos con lanceta en el talón).

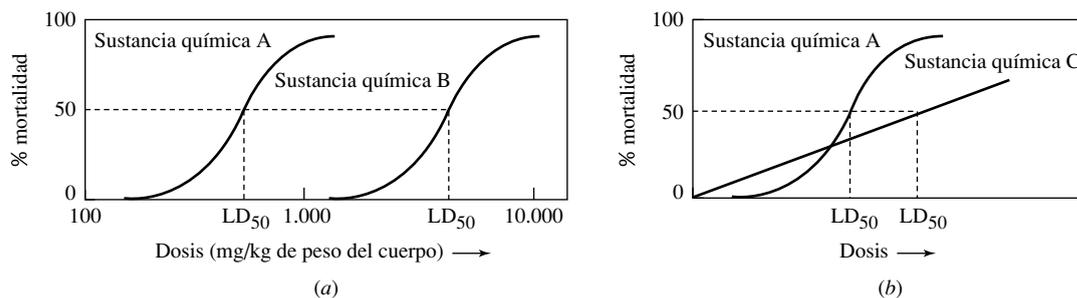


FIGURA 4.4. Curvas dosis-respuesta de mortalidad para una toxicidad aguda: (a) la sustancia química A es siempre más tóxica que la B; (b) pero la sustancia química A es menos tóxica que C en dosis bajas aunque tenga menos LD₅₀.

que una sustancia química tenga un nivel más bajo de LD que otra no significa que sea, necesariamente, siempre más tóxica. La sustancia química A tiene un LD₅₀ más bajo, y sugeriría, normalmente, que es más tóxica que C, pero advierte que no es tan tóxico como C en dosis bajas. Así es que la curva de la dosis-respuesta proporciona más información que una tabla sencilla de dosis de LD₅₀.

Mutagénesis

En contraste con las respuestas a corto plazo asociadas con la toxicidad aguda, la mayoría de las evaluaciones del riesgo se enfocan en respuestas que pueden tardar años en desarrollarse. La medición de la capacidad de sustancias químicas específicas, que puedan causar cáncer, esterilidad y defectos de nacimiento, es mucho más difícil que la toxicidad aguda que acabamos de describir.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es un componente esencial de la vida y el material básico de los cromosomas del núcleo de las células. Contiene el código genético que determina todos los caracteres y apariencias de todos los organismos. Cada molécula de ADN tiene la capacidad de hacer una copia exacta de sí mismo, transmitiendo la información genética a la nueva célula. Nuestro interés por el ADN se debe al hecho de que ciertos agentes, como la radiación ionizante, son *genotóxicos*; esto es, son capaces de alterar el ADN. Cada cambio, o *mutación*, en el material genético de un organismo puede causar una disfunción celular, produciendo en algunos casos la muerte de la célula, cáncer, esterilidad, o anomalías en el feto. Las sustancias químicas que son capaces de causar cáncer se llaman *carcinógenos*; las sustancias químicas que pueden causar defectos de nacimiento son los *teratógenos*.

Las mutaciones pueden afectar a células somáticas, las cuales forman parte de los tejidos u órganos del cuerpo, o pueden causar cambios en las células germinales (espermatozoides y óvulos) y transmitirse a la descendencia. Como se sugiere en la Figura 4.5, un posible resultado de una mutación puede causar la muerte de la misma célula. Si la mutación se da en una célula somática y sobrevive, el cambio puede ser tal, que la célula no responda a los procesos normales de control de reproducción celular. Si esto ocurre, la célula puede experimentar una rápida y descontrolada división celular, formando un tumor. Las mutaciones en células somáticas pueden causar daño o matar al individuo afectado, y si el individuo es una mujer embarazada, el embrión puede dañarse, provocando defectos de nacimiento. Las mutaciones en células germinales, por otra parte, tienen el potencial de estabilizarse en los genes y transmitirse a otras generaciones.

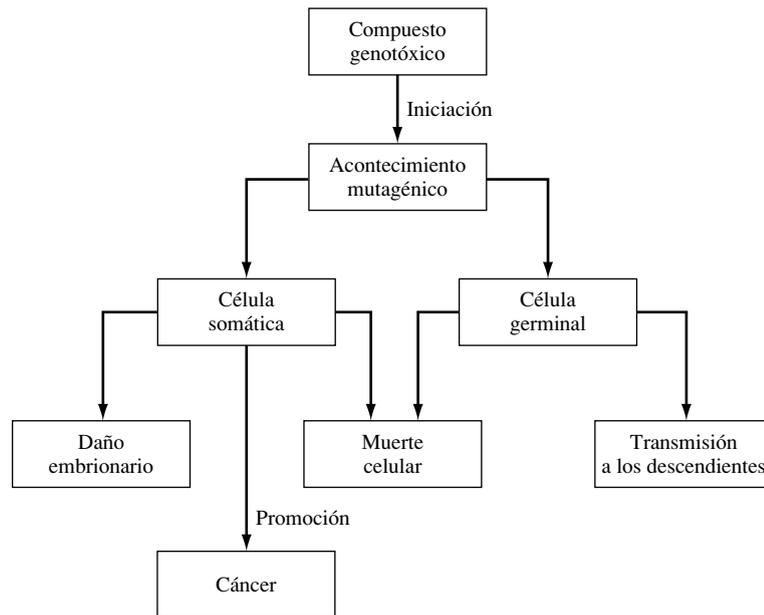


FIGURA 4.5. Posibles consecuencias de un acontecimiento mutagénico en células somáticas y germinales.

Carcinogénesis

El cáncer, es la segunda causa de muerte, en términos numéricos, de americanos fallecidos todos los años. En 2006, se diagnosticaron cerca de 1,4 millones de casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos, y una media de 1 millón de personas muere cada año de cáncer. El cáncer es, ciertamente, una de las enfermedades más temidas.

Las sustancias químicas que inducen carcinogénesis, se piensa que desarrollan dos etapas distintas denominadas *iniciación* y *promoción*. En la etapa de la iniciación, una mutación altera el material genético de una célula, y puede, o no, llevarla al crecimiento incontrolado celular que caracteriza el cáncer. En la segunda, o promoción, la etapa del desarrollo, las células afectadas ya no reconocen las limitaciones de crecimiento que normalmente se aplican y se desarrolla un tumor. Los promotores pueden incrementar la tasa de incidencia de tumores entre células que ya han experimentado la iniciación, o pueden acortar el periodo de estado latente entre la iniciación y la respuesta cancerígena completa. El modelo de la iniciación seguida por la promoción sugiere que algunos cancerígenos pueden ser iniciadores, otros pueden ser promotores, y algunos pueden ser cancerígenos completos capaces de causar ambas etapas. Las regulaciones actuales, sin embargo, no hacen esta distinción, y ninguna sustancia capaz de aumentar la incidencia de tumores es considerada como un cancerígeno, sujeto a las mismas técnicas de evaluación del riesgo. Los tumores, en cambio, pueden ser *benignos* o *malignos*, dependiendo de si el tumor es contenido, o no, dentro de sus propias fronteras. Si un tumor experimenta *metástasis* —esto es, se rompe y se divide dentro de otras áreas del cuerpo— se dice que es maligno. Después de que un tumor haya sufrido metástasis, es, obviamente, mucho más duro de tratar o extirpar.

La posibilidad teórica de que un solo genotóxico pueda desarrollar un tumor se la denomina *hipótesis one-hit* (hipótesis de un solo paso). Basándonos en esta hipótesis, la exposición, aún a la más pequeña cantidad de un cancerígeno, engendra la probabilidad, distinta de

cero, de sufrir algún mal. Esto es, en una sustancia conservativa, la evaluación del riesgo del peor caso para cancerígenos, se asume que no hay dosis por debajo del umbral en el cual el riesgo es cero.

En la Tabla 4.7 se presenta un glosario breve de la terminología de carcinogénesis.

TABLA 4.7. Glosario de terminología en carcinogénesis

Toxicidad aguda	Efectos adversos causados por un agente tóxico que ocurren en un corto espacio de tiempo después de la exposición.
Tumor benigno	Un nuevo tumor, compuesto por células que, aunque proliferan de manera anormal, no se expanden al tejido normal.
Cáncer	Proceso anormal en el cual las células entran en una fase de crecimiento incontrolado y se expanden.
Carcinógeno	Sustancia productora de cáncer.
Carcinoma	Un tumor maligno en un tejido que cubre superficies internas o externas del cuerpo, como puede ser el estómago, el hígado o la piel.
Toxicidad crónica	Efecto adverso causado por un agente tóxico después de largos periodos de exposición.
Iniciador	Sustancia química que inicia un cambio en la célula y la convierte irreversiblemente en cancerosa o precancerosa.
Tumor maligno	Crecimiento relativamente autónomo de células o tejidos que invaden los alrededores de los tejidos y tienen capacidad de metástasis.
Mutagénesis	Alteración del ADN en células germinales o somáticas no asociada con los procesos normales de recombinación.
Mutación	Cambio, permanente o transmisible, en el ADN que provoca disfunción o cambio en la conducta de la célula.
Neoplasma	Literalmente, nuevo crecimiento. Normalmente se dice de un tejido con un crecimiento anormalmente rápido.
Oncogénico	Que causa tumores o causa la formación de los mismos.
Farmacocinética	El estudio de cómo una sustancia química es absorbida, distribuida, metabolizada y excretada.
Promotor	Sustancia química que puede incrementar la incidencia de respuesta a cancerígenos ya administrados.
Sarcoma	Cáncer que surge del tejido mesodermal (por ejemplo, la grasa, músculo, hueso).
Teratógeno	Cualquier sustancia capaz de causar malformaciones durante el desarrollo del feto.
Toxicidad	Término relativo, generalmente usado, para comparar el efecto perjudicial de una sustancia química en algún mecanismo biológico con el efecto de otra sustancia química.

Fuente: basado en Williams y Burson, 1985.

Test de toxicidad en animales

Con los miles de nuevas sustancias químicas que produce el mercado cada año, una cola de decenas de miles de sustancias químicas, relativamente no probadas, ya en el comercio, y un número limitado de facilidades capaces de proporcionar los complejos test que se requieren, apenas es posible probar la toxicidad de cada una de las sustancias químicas. Como resultado, una jerarquía de test, de procedimientos, que han sido desarrollados y que pueden ser utilizados para ayudar a seleccionar aquellas sustancias químicas que muy probablemente, podrían causar riesgos graves.

El punto de partida es el probar, lo más verazmente posible, la toxicidad aguda ya descrita. El próximo paso puede ser el comparar la estructura de las sustancias químicas en cuestión, con otras sustancias químicas de las que se sabe, o sospecha, podrían ser cancerígenos humanos, tal como los mostrados en la Figura 4.6. Nuevas sustancias químicas

que sean semejantes a éstas, y a otros supuestos cancerígenos, serían candidatas para futuros test.

La teoría predominante en carcinogénesis de que los cánceres humanos se inician por mutaciones de genes, ha llevado al desarrollo de procedimientos a corto plazo de investigaciones in vitro, que son uno de los primeros pasos dados para determinar si una sustancia química es cancerígena. Se piensa que si una sustancia química puede ser mostrada como un mutagénico, entonces puede ser un carcinogénico, y aún más, puede seleccionarse para ser testado. La gran mayoría de test a corto plazo, llamados *Ames mutagenicity assay* (Test Ames de mortagenicidad), están sujetos a test especiales con bacterias y la sustancia química en cuestión. Estos test previamente han probado la incapacidad de la división bacteriana normal por lo que, a menos que muten hacia formas capaces de realizar la división, les causaría la muerte. Las bacterias que sobreviven y forman colonias lo hacen a través de la mutación; por lo tanto, la tasa de supervivencia mayor de estas bacterias especiales, la más mutagénica es la sustancia química.

Los procedimientos de test intermedios implican, relativamente a corto plazo, (varios meses de duración) bioensayos de carcinogénesis en órganos específicos de ratas y de ratones sujetos a mutagenes conocidos que determinan el desarrollo de tumores.

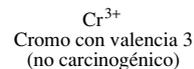
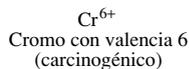
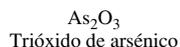
Finalmente, el más costoso, complejo y más duradero test, llamado bioensayo crónico de carcinogénesis (*chronic carcinogenesis bioassay*), implica a centenares o millares de animales en un periodo de tiempo de varios años. Para asegurar la comparación de los resultados de los test y verificar los datos, el Programa Nacional de Toxicología en los Estados Unidos ha establecido los requisitos mínimos de los test para un bioensayo crónico aceptable, que incluye lo siguiente:

- *Deben ser testadas dos especies de roedores.* Ratones y ratas especialmente engendrados para este fin, son los usados más a menudo. Al tener un periodo de vida relativamente corto, y pequeño tamaño, se hace especialmente fácil trabajar con ellos y testarlos en gran número.
- *Deben ser testados como mínimo 50 machos y 50 hembras de cada especie, para cada dosis.* Se requieren muchos más animales si queremos que el test sea lo suficientemente sensible como para detectar pequeños porcentajes de riesgos.
- *Como mínimo, deben administrarse dos dosis (y un grupo de control al que no se administra la dosis).* Tradicionalmente una dosis, se considera como dosis de máxima tolerancia (MTD, *Maximum Tolerated Dose*), es el nivel máximo administrado sin que perjudique considerablemente su crecimiento o acorte su tiempo de vida. La segunda dosis es por lo general la mitad o la cuarta parte de MTD.

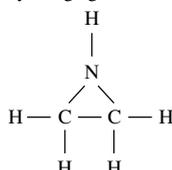
La exposición comienza cuando tienen 6 meses de edad y termina cuando alcanzan los 24 meses. Al final de la prueba, todos los animales se matan y sus restos se someten a exámenes patológicos, esta prueba es cara y lleva bastante tiempo el realizarla. Las pruebas de una nueva sustancia química cuestan entre 500.000 y 1.500.000 dólares, tardan unos 2 o 3 años, y puede implicar el sacrificio de miles de animales (Goldberg and Frazier, 1989).

Nótese que, siguiendo el protocolo referido, el número mínimo de animales requeridos para un bioensayo es de 600 (2 especies \times 100 animales \times 3 dosis), y que este número, todavía es sólo relativamente alto, para mostrarnos el riesgo de que puedan ser detectados. Con este número de animales, para que el test muestre unos efectos estadísticamente significativos, los animales expuestos deben desarrollar, por lo menos, un 5 o 10% más de tumores que los controles, para concluir que los tumores extra fueron causados por la sustancia química probada. Eso es, el riesgo asociado con esta sustancia química puede medirse sólo bajo, aproximadamente 0,05 o 0,10, a menos que probemos muchos más animales.

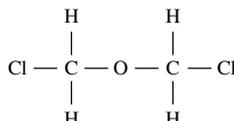
I. Metales



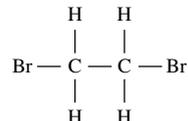
II. Alkylating agents



Azaridina

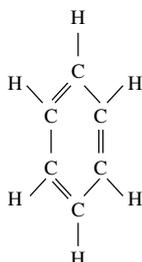


Bis (cloromethyl) éter

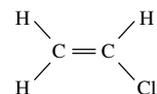


Etilen dibromida

III. Hydrocarbons

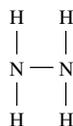
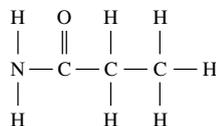


Benzeno

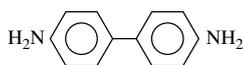
Benzeno
(representación esquemática)

Cloruro de vinilo

IV. Hidracinas, carbamatos

Hidracina
(una diamina)Uretano
(carbamato de etilo)

V. Aminas aromáticas

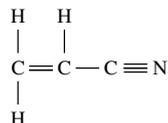


Benzidina



2-Naftilamina

VI. Nitrilos insaturados



Acrlonitrilo

FIGURA 4.6. Selección de formas estructurales para algunas clases de sustancias químicas carcinogénicas².

(Fuente: Williams y Burson, 1985.)

² Nota del traductor: Sustancia que por inhalación, ingestión o penetración cutánea puede producir cáncer o aumentar su frecuencia). Alquilante: Medicamento que se usa para el tratamiento del cáncer. Interfiere con el ADN de las células e impide el crecimiento de la célula cancerosa).

Un simple examen puede ayudarnos a aclarar este fenómeno estadístico. Supongamos que testamos 100 ratas con una determinada dosis y encontramos un tumor. Para hacerlo fácil, digamos que el grupo control nunca desarrolla tumores. ¿Podemos suponer que la probabilidad (riesgo) de causar un tumor por esta sustancia química es el 1%? Definitivamente, sí. Si el riesgo es del 1%, esperaríamos encontrar un tumor, que es lo que conseguimos. ¿Podría la verdadera probabilidad, ser del 2%? Bien, si el riesgo verdadero es del 2%, y *si pudiéramos repetir el test, una y otra vez*, en conjuntos de 100 ratas cada vez, algunos de esos grupos no tendrían tumores, alguno, ciertamente, tendría 1 tumor, y algunos tendrían más. Nuestro test verdadero, de sólo un grupo de 100 en donde encontramos un tumor, no es en absoluto contradictorio, con un riesgo verdadero del 2%. ¿Podría ser que el riesgo verdadero sea del 3%? Aunque cogiéramos muchos grupos de 100 ratas, y probáramos en ellas el test, al menos, en 1 de esos grupos obtendríamos 1 sólo tumor. Así es que, no sería imposible encontrar 1 tumor en un solo grupo de 100 ratas, incluso si el riesgo verdadero fuera del 3%. Volviendo a la prueba original de 100 ratas donde encontramos 1 tumor, nosotros acabamos de discutir que el riesgo verdadero podría ser del 0, 2 o el 3%, quizá aún más, y todavía, ser consecuente con haber encontrado 1 tumor. Nosotros ciertamente, no podemos concluir que el riesgo es sólo del 1%. En otras palabras, con 100 animales, no podemos realizar un test estadísticamente significativo. Podemos concluir que el riesgo es de un pequeño porcentaje. Los bioensayos diseñados para discernir los riesgos más bajos, requieren muchos millares de animales, de hecho, el experimento más grande jamás realizado, implicó más de 24.000 ratones y aún fue todavía, insuficientemente sensible, para medir un riesgo menor que el 1% (Environ, 1988).

La incapacidad de un bioensayo para discernir pequeños porcentajes de riesgo es una de las dificultades más grandes al aplicar los datos así obtenidos a evaluaciones de riesgo en humanos. La regulación trata de restringir los riesgos humanos, debidos a la exposición a cancerígenos, a niveles cercanos al 10^{-6} (uno entre un millón), pero los estudios con animales son sólo capaces de discernir riesgos por debajo del 0,01 a 0,1. Es necesario, por lo tanto, encontrar alguna manera de extrapolar los datos tomados de animales expuestos a dosis altas a humanos que serán expuestos a dosis varias magnitudes más bajas.

Estudios humanos

Otro defecto en los métodos de experimentación con animales anteriormente descrito, aparte de la necesidad de extrapolar los datos hasta el riesgo cero, es la dificultad obvia de interpretar los datos para humanos. ¿Cómo relacionamos el hecho de que algunas sustancias causen tumores en ratones con la probabilidad de que causen cáncer también en humanos? Siempre existe esta crítica en los test con animales, pero ya que no estamos dispuestos a realizar los mismos test directamente en humanos, debemos utilizar otros métodos para reunir la evidencia de la toxicidad humana.

A veces, los datos humanos pueden obtenerse estudiando las víctimas de tragedias, tales como el escape de la planta química de Bhopal, que mató e hirió a miles de personas en India, y en las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki en Japón. La fuente más importante de información de riesgo humano, sin embargo, proviene de estudios epidemiológicos. La epidemiología es el estudio de la tasa de incidencia de la enfermedad en poblaciones reales. Procurando encontrar las correlaciones entre tasas de enfermedad y otros factores ambientales, un epidemiólogo procura mostrar de una manera cuantitativa la relación entre la exposición y el riesgo. Tales datos pueden utilizarse para complementar los datos animales, los datos clínicos, y los análisis científicos de las características de las sustancias en cues-

ción.

Los epidemiólogos utilizan distintas estrategias para reunir información útil, pero comparten la característica común de tratar de identificar dos poblaciones de personas que tienen diferente exposición al factor de riesgo para ser estudiadas. El análisis preliminar de datos, generalmente implica establecer una sencilla matriz 2×2 , tal y como muestra la Figura 4.7. Las filas dividen a las poblaciones según los que fueron expuestos, o no, al factor de riesgo. Las columnas muestran el número de individuos que han adquirido la enfermedad para ser estudiados y los que no la tienen.

	Con enfermedad	Sin enfermedad
Exposición	a	b
No exposición	c	d

FIGURA 4.7. Una matriz 2×2 para una comparación epidemiológica. Las filas dividen la población expuesta; las columnas la dividen por enfermedad.

Varias medidas pueden aplicarse a los datos dados de la Figura 4.7 para ver si ellos *sugieren* una asociación entre la exposición y la enfermedad.

- El *riesgo relativo* es definido como

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \quad (4.1)$$

Nótese que el numerador es la fracción de aquellos que han sido expuestos y tienen la enfermedad, y el denominador es la fracción de aquellos no expuestos y tienen la enfermedad. Si estas dos proporciones son iguales, la probabilidad de tener la enfermedad no dependería, en sí, de que un individuo haya sido expuesto al factor de riesgo, y el riesgo relativo sería uno. Por encima de uno, el riesgo relativo más alto, y los demás datos sugieren una asociación entre exposición y riesgo.

- El *riesgo atribuible* se define como

$$\text{Riesgo atribuible} = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \quad (4.2)$$

El riesgo atribuible es la diferencia entre la probabilidad de tener la enfermedad y haber sido expuesto, y la probabilidad de tener la enfermedad sin la exposición. Un riesgo atribuible de cero sugiere que no hay relación entre la exposición y el riesgo.

- La *tasa de probabilidad* se define como el producto en cruz de las entradas de la matriz:

$$\text{Tasa de probabilidad} = \frac{ad}{bc} \quad (4.3)$$

La tasa de probabilidad es semejante al riesgo relativo. Los números por encima de 1 sugieren una relación entre la exposición y el riesgo.

EJEMPLO 4.1. Datos de análisis epidemiológico

Una evaluación de los historiales personales de empleados de una planta que fabrica cloruro de vinilo encuentra que de 200 trabajadores, 15 han desarrollado cáncer de hígado. En un grupo control, formado por individuos con historiales semejantes a los trabajadores expuestos, y que era improbable que hubieran tenido algún encuentro con el cloruro de vinilo, hubo 24 personas que desarrollaron cáncer de hígado y 450 que no. Encontrar el riesgo relativo, el riesgo atribuible, y la tasa de probabilidad para estos datos.

Solución. Poner los datos en una matriz 2×2 dada

	D	\bar{D}
E	15	185
\bar{E}	24	450

Resolvemos para cada rendimiento:

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{15/(15 + 185)}{24/(24 + 450)} = \frac{0,075}{0,05} = 1,48$$

$$\text{Riesgo atribuible} = \frac{15}{200} - \frac{24}{474} = 0,024$$

$$\text{Probabilidad de riesgo} = \frac{15 \times 450}{185 \times 24} = 1,52$$

Ambos, el riesgo relativo y la probabilidad de riesgo, son aproximadamente 1, esto sugiere una relación entre la exposición y el riesgo. Para aquellos que estuvieron expuestos, el riesgo de cáncer se ha incrementado 0,024 (riesgo atribuible) sobre los que no han sido expuestos. Estas tres medidas indican que futuros estudios de la relación entre el cloruro de vinilo y el cáncer de hígado podrían estar garantizados.

La precaución debe expresarse interpretando todos los estudios epidemiológicos, ya que cualquier confusión en las variables puede llevar a conclusiones inválidas. Por ejemplo, el estudio puede haberse visto influenciado por comparar trabajadores con otros que no trabajan (los trabajadores están generalmente más sanos), o porque las tasas relativas de fumadores no se justificaron, o es posible, que haya otras variables que influyan y no formen parte de la hipótesis de estudio, y fueran el verdadero agente causante. Un ejemplo de lo anterior sería, considerar una tentativa para comparar las tasas de cáncer de pulmón en una ciudad que tiene niveles altos de contaminación atmosférica en el ambiente, con tasas en una ciudad que tiene menos contaminación. Supongamos que las tasas sean más altas en la ciudad más contaminada, aún después de justificar el historial de los fumadores, la distribución de edad y el tipo de trabajo. La conclusión de que esa contaminación atmosférica del ambiente es la causa, puede invalidarse totalmente por aquellas diferencias. En vez de eso, quizás sean los diferentes niveles de radón en casa, o bien, las diferencias en otros contaminantes atmosféricos de interiores asociados con el tipo de combustible utilizado para cocinar y calentar, y sea esa la causa de las variaciones de cáncer.

Las categorías del peso de las pruebas para cancerígenos potenciales

Basados en las pruebas acumuladas de estudios clínicos, las pruebas epidemiológicas, estudios in vitro, y en los datos animales, la EPA utiliza las categorías siguientes para describir la probabilidad de que una sustancia química sea cancerígena (U.S. EPA, 1986a). Se han establecido cinco categorías, desde la A hasta la E, utilizando datos humanos y animales:

Grupo A: Cancerígeno humano. Una sustancia se pone en esta categoría sólo cuando existen indicios suficientes de epidemia, sostiene una asociación causal entre la exposición al agente y el cáncer.

Grupo B: Probable cancerígeno humano. Este grupo se ha dividido en dos subgrupos. Un agente es clasificado como B1 si la prueba epidemiológica es limitada; y un agente se pone en B2 si los datos humanos no son concluyentes pero hay indicios suficientes de carcinogénesis en animales.

Grupo C: Posible cancerígeno humano. Este grupo se utiliza para agentes con indicios limitados de carcinogénesis en animales y ausencia de datos humanos.

Grupo D: No clasificado. Este grupo es para agentes con evidencia inadecuada en humanos y animales, o para datos no disponibles.

Grupo E: Evidencia de no carcinogénesis. Este grupo se utiliza para agentes que no muestran indicios de carcinogénesis en, por lo menos, dos pruebas adecuadas en animales de especies diferentes ni en estudios adecuados de epidemiología y estudios animales.

En la Tabla 4.8 se muestra el resumen de estas categorías de clasificación.

TABLA 4.8. Categorías del peso de la prueba para cancerígenos en humanos

Prueba humana	Indicios animal				
	Suficiente	Limitada	Inadecuada	No hay datos	No hay evidencia
Suficiente	A	A	A	A	A
Limitada	B1	B1	B1	B1	B1
Inadecuada	B2	C	D	D	D
No hay datos	B2	C	D	D	E
No hay pruebas	B2	C	D	D	E

Fuente: U.S. EPA, 1986a.

4.6. Evaluación de la dosis-respuesta

Como el nombre sugiere, la meta fundamental de una evaluación de la dosis-respuesta es obtener una relación matemática entre la cantidad de un tóxico, a que un humano se expone, y el riesgo que habrá de obtener una respuesta poco sana a esa dosis. Hemos visto las curvas dosis-respuesta para la toxicidad aguda, donde la dosis se mide en miligramos por kilogramo de peso. La curva dosis-respuesta en la que estamos interesados aquí, es el resultado de la toxicidad crónica; esto es, el organismo está sujeto a una exposición prolongada durante una fracción considerable de su vida. Para estas curvas, la abscisa representa la dosis, expresada generalmente como la media de miligramos de sustancia por kilogramo de peso por día

(mg/kg-día). La dosis es una exposición promediada sobre una vida entera (para el humano, suponemos 70 años). En la ordenada escribimos la respuesta, que es el riesgo que habrá de causar algún efecto adverso para la salud. Como de costumbre, la respuesta (el riesgo) no tiene unidades; es la probabilidad de que pudiera haber algún efecto adverso para la salud. Por ejemplo, si en la exposición prolongada a alguna sustancia química se esperaran producir 700 cánceres en una población de 1 millón, la respuesta podría expresarse como 0,0007, 7×10^{-4} , o el 0,07%. El riesgo anual se obtendría repartiéndolo, asumimos una vida media de 70 años, dando un riesgo de 0,00001 o 1×10^{-5} por año.

Para sustancias que inducen una respuesta cancerígena es siempre práctica convencional asumir que esa exposición, a cualquier cantidad del cancerígeno, creará alguna probabilidad de cáncer. Esto es, se requiere representación gráfica de la respuesta contra la dosis para llegar al origen. Para ninguna respuesta cancerígena se asume, generalmente, que hay alguna dosis en el umbral bajo el cual no habrá respuesta. A consecuencia de estas dos suposiciones, las curvas dosis-respuesta y los métodos utilizados para aplicarlos, son bastante diferentes para efectos cancerígenos y no cancerígenos, como sugiere la Figura 4.8. La misma sustancia química, a propósito, puede ser capaz de causar ambas clases de la respuesta.

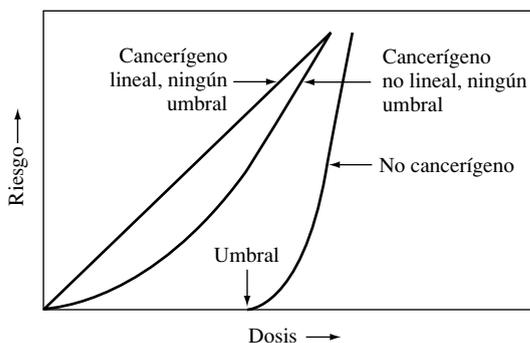


FIGURA 4.8. Hipotética curva dosis-respuesta. Las curvas dosis-respuesta para cancerígenos no son asumidas para tener umbral; esto es, cualquier exposición produce algún cambio que causa cáncer.

Para aplicar los datos obtenidos en la dosis-respuesta de bioensayos con animales a humanos debemos introducir un *factor de escala*. A veces, el factor de escala se obtiene suponiendo que ambas dosis son equivalentes, que la dosis por la unidad de peso en el animal y el humano es lo mismo. Otras veces, especialmente si la exposición se da a través de dosis dérmicas, las equivalencias se normalizan al área de la superficie del cuerpo antes que al peso. En cualquier caso, el resultado de la curva dosis-respuesta humana se especifica con las unidades estándar mg/kg día para la dosis. También puede ocurrir que tengamos que hacer ajustes, entre la respuesta animal y la humana, para justificar las diferencias en las tasas de absorción química. Si conocemos bastante acerca de las diferencias entre las tasas de absorción en test de animales y en humanos para la sustancia particular en cuestión, es posible justificar esas diferencias más tarde en la evaluación de riesgo. Generalmente, sin embargo, los datos son insuficientes, y simplemente asumimos, que las tasas de absorción son las mismas.

Extrapolaciones de dosis altas a dosis bajas

El aspecto más polémico de las curvas dosis-respuesta para cancerígenos, es el método escogido de extrapolar la administración de dosis altas, realmente probadas en animales, a las probables dosis bajas a las cuales los humanos nos exponemos. Recordar que aún con nú-

meros grandes de animales en un bioensayo, los riesgos más bajos que pueden medirse son, generalmente, de un bajo porcentaje. Desde que los reguladores procuran controlar el riesgo humano, a varias magnitudes por debajo de él, no habrá datos verdaderos en animales que satisfagan los intereses de la mayoría.

Han sido propuestos muchos modelos matemáticos para la extrapolación a dosis bajas. Desgraciadamente, ningún modelo puede demostrar ni refutar los datos, así es que no hay manera de saber, cuál modelo es el más exacto. Eso significa que la elección de modelos es estrictamente una decisión de principios. Un modelo comúnmente utilizado es el llamado *modelo de un solo paso* (one-hit model), en el que la relación entre dosis (d) y el riesgo (la probabilidad) de contraer cáncer en la vida, $P(d)$, viene dada de la forma siguiente (Crump, 1984):

$$P(d) = 1 - e^{-(q_0 + q_1 d)} \quad (4.4)$$

dónde q_0 y q_1 son los parámetros escogidos para anotar los datos. El modelo de un solo paso corresponde al modelo mecanicista más sencillo de carcinogénesis, donde se asume que un solo paso químico es capaz de inducir un tumor.

Si sustituimos $d = 0$ en (4.1), el resultado será una expresión de la tasa de fondo para la incidencia de cáncer, $P(0)$. Usando la expansión matemática para una exponencial.

$$e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \dots + \frac{x^n}{n!} \cong 1 + x \quad (\text{para } x \text{ pequeñas}) \quad (4.5)$$

y asumiendo que la tasa de fondo de cáncer es pequeña nos permite escribir

$$P(0) = 1 - e^{-q_0} \cong 1 - [1 + (-q_0)] = q_0 \quad (4.6)$$

Esto es, la tasa de fondo para la incidencia de cáncer corresponde al parámetro q_0 . Utilizando la expansión exponencial otra vez, el modelo de un solo paso sugiere que la probabilidad de tener cáncer en la vida para pequeñas tasas de dosis puede expresarse como

$$P(d) \cong 1 - [1 - (q_0 + q_1 d)] = q_0 + q_1 d = P(0) + q_1 d \quad (4.7)$$

Para dosis bajas, el riesgo adicional de cáncer para la tasa de fondo es:

$$\text{Riesgo adicional} = A(d) = P(d) - P(0) \quad (4.8)$$

Sustituyendo (4.7) en (4.8) da la siguiente ecuación para el riesgo adicional de cáncer en el que se incurre cuando el organismo en cuestión es expuesto a una dosis d :

$$\text{Riesgo adicional} = A(d) \cong q_1 d \quad (4.9)$$

Esto es, el modelo de un solo paso predice que para dosis bajas, la probabilidad extra de padecer cáncer en la vida está relacionada linealmente a la dosis.

El modelo de un solo paso que relaciona el riesgo con la dosis no es el único posible. Otro modelo matemático propuesto tiene sus raíces en el modelo de sucesión de etapas de la formación del tumor; esto es, qué tumores son el resultado de una sucesión de acontecimientos biológicos (Crump, 1984). El *modelo de sucesión* expresa la relación entre el riesgo y la dosis como

$$P(d) = 1 - e^{-(q_0 + q_1 d + q_2 d^2 + \dots + q_n d^n)} \quad (4.10)$$

donde los parámetros individuales q_i son constantes positivas que encuadran mejor los datos de la dosis-respuesta. Otra vez, es fácil mostrar que para pequeños valores de dosis d , el modelo de sucesión, también tiene la característica de producir una relación lineal entre el

riesgo adicional y la dosis. La Figura 4.9 ilustra el uso de un modelo de un solo paso y un modelo de sucesión para ajustar los datos experimentales. El modelo de sucesión siempre ajustará los datos mejor, ya que incluye el modelo un solo paso como un caso especial.

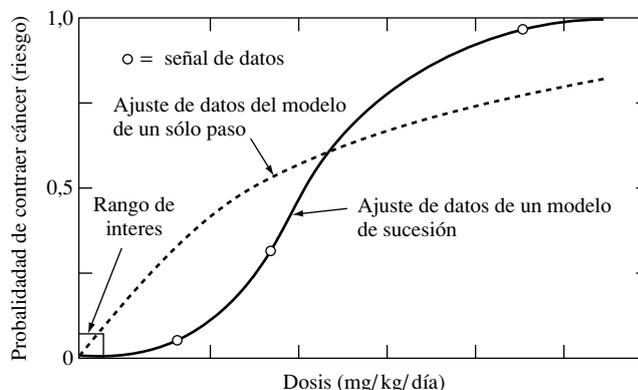


FIGURA 4.9. Curvas de dosis-respuesta que muestran dos métodos de ajustar una ecuación a los datos. El rango de interés está bien debajo del punto donde cualquier dato existe realmente.

Ya que la elección de un modelo apropiado para dosis bajas no está basada en datos experimentales, ningún modelo puede ser mejor que otro. La protección de la salud pública, EPA escoge pecar por exceso de seguridad y exagerar el riesgo. El modelo elegido por la EPA es un modelo modificado de sucesión, llamado *modelo de sucesión linealizado*. Es lineal en dosis bajas, con la constante de la proporcionalidad escogida de tal manera, que la probabilidad de sobreestimar el riesgo es del 95%.

El factor de potencia para cancerígenos

Para el estudio de la toxicidad crónica, se administra una dosis baja sobre una muestra significativa de animales. La curva dosis-respuesta resultante tiene el riesgo de incremento de cáncer (sobre la tasa de fondo) en el eje y, y el promedio de vida administrando una dosis diaria del tóxico en el eje x. En dosis bajas, donde la curva de dosis-respuesta se asume lineal, la pendiente de la curva dosis-respuesta se llama *factor de potencia* (PF), o *factor de pendiente*.

$$\text{Factor de potencia} = \frac{\text{Incremento del riesgo de cáncer en la vida}}{\text{Toma diaria crónica (mg/kd-día)}} \quad (4.11)$$

El denominador en (4.11) es la dosis promediada en una vida entera; tiene unidades de miligramos de tóxico absorbido por kilogramo de peso por día, que generalmente se escribe como (mg/kg-día) o (mg/kg/día). Ya que el riesgo no tiene unidades, las unidades para el factor de potencia son (mg/kg/día)⁻¹.

Si tenemos una curva dosis-respuesta, podemos encontrar el factor de potencia de la pendiente. De hecho, una interpretación del factor de potencia es el riesgo producido por una toma diaria crónica de 1 mg/kg día, como muestra la Figura 4.10.

Si analizamos (4.11) nos muestra dónde nos dirigimos. Si sabemos la toma diaria crónica CDI (basado en los datos de la exposición) y el PF (de EPA), podemos encontrar el tiempo de vida, el incremento de riesgo de cáncer sería

$$\text{Incremento del riesgo de cáncer en la vida} = \text{CDI} \times \text{PF} \quad (4.12)$$

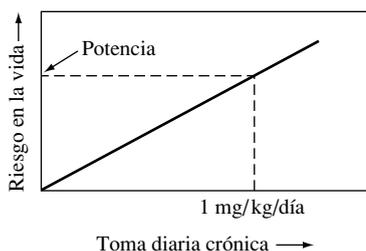


FIGURA 4.10. El factor potencia es la pendiente de la curva de dosis-respuesta. También se lo puede considerar como el riesgo equivalente a una toma diaria crónica de 1 mg/kg/día.

El modelo linearizado de sucesión riesgo-respuesta asume en (4.12) que el valor de la estimación es mayor que el riesgo verdadero. Además (4.12), estima el riesgo de contraer cáncer, que no es necesariamente el mismo que el riesgo de morir de cáncer, así que debe ser aún más conservador que una estimación de mortalidades de cáncer.

El factor de potencia necesita para (4.12) poder encontrar en EPA una base de datos de sustancias tóxicas, ésta es el Sistema Integrado de Información de Riesgo (el IRIS, *Integrated Risk Information System*). Incluye una información, bastante extensa, de cada cancerígeno potencial, en el IRIS es el factor de potencia y la categoría del peso de la evidencia (recordar Tabla 4.8). Una lista corta de algunas de estas sustancias química, PF (para ambos las vías de acceso son la oral y la inhalación), y las categorías de cáncer se muestran en la Tabla 4.9.

TABLA 4.9. Datos de tóxicos para cancerígenos potenciales

Sustancias químicas	Categoría	Factor de potencia vía oral (mg/kg-día) ⁻¹	Factor de potencia vía de inhalación (mg/kg-día) ⁻¹
Arsénico	A	1,75	50
Benceno	A	$2,9 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-2}$
Benzopireno	B2	11,5	6,11
Cadmio	B1	—	6,1
Tetracloruro de carbono	B2	0,13	—
Cloroformo	B2	$6,1 \times 10^{-3}$	$8,1 \times 10^{-2}$
Cromo VI	A	—	41
DDT	B2	0,34	—
1,1-Dicloroetileno	C	0,58	1,16
Dieldrin	B2	30	—
Heptacloro	B2	3,4	—
Hexacloroetano	C	$1,4 \times 10^{-2}$	—
Cloruro de metilo	B2	$7,5 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-2}$
Niquel y compuestos	A	—	1,19
Bifenil policorado	B2	7,7	—
2,3,7,8-TCDD (dioxin)	B2	$1,56 \times 10^5$	—
Tetracloroetileno	B2	$5,1 \times 10^{-2}$	$1,0 - 3,3 \times 10^{-3}$
1,1,1-Tricloroetano (1,1,1-TCA)	D	—	—
Tricloroetileno (TCE)	B2	$1,1 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$
Cloruro de vinilo	A	2,3	0,295

Fuente: U.S. EPA, www.epa.gov/iris.

El otro factor que necesitamos desarrollar para poder utilizar completamente la ecuación básica de riesgo (4.12) es el concepto de la dosis diaria crónica. El CDI es, por definición,

$$\text{CDI (mg/kg-día)} = \frac{\text{Dosis media diaria (mg/día)}}{\text{Peso corporal (kg)}} \quad (4.13)$$

El numerador en (4.13) es la dosis total promediada en el tiempo de vida, asumiendo una vida de 70 años. El siguiente ejemplo muestra cómo combinar CDI y la potencia para encontrar el riesgo.

EJEMPLO 4.2. Evaluación del riesgo para el cloroformo en el agua potable

Cuando el agua potable se desinfecta con cloruro, se genera un subproducto, el cloroformo (CHCl_3). Supongamos que una persona de 70 kg bebe 2 L de agua al día durante 70 años con una concentración de cloroformo de 0,10 mg/L (el estándar para el agua potable).

- Encontrar el riesgo superior asociado de cáncer para este individuo.
- Si una ciudad con 500.000 personas en ella bebe también la misma cantidad de este agua, cuántos cánceres extra por año se esperarían? Supóngase el estándar de 70 años como tiempo de vida.
- Comparar los cánceres extra por año causados por el cloroformo en el agua potable con el número esperado de muertes de cáncer por cualquier causa. La mortalidad de cáncer en los Estados Unidos es 189 por 100.000 al año.

Solución.

- En la Tabla 4.9, vemos que ese cloroformo es un probable cancerígeno humano de clase B2, con un factor de potencia de $6,1 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg-día)}^{-1}$. Utilizando (4.13), la toma diaria crónica es

$$\begin{aligned} \text{CDI (mg/kg-día)} &= \frac{\text{Dosis media diaria (mg/día)}}{\text{Peso corporal (kg)}} \\ &= \frac{0,10 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L/día}}{70 \text{ kg}} = 0,00286 \text{ mg/kg-día} \end{aligned}$$

De (4.12), el incremento del riesgo de cáncer en el tiempo de vida es

$$\begin{aligned} \text{Riesgo} &= \text{CDI} \times \text{PF} \\ &= 0,00286 \text{ (mg/kg-día)} \times 6,1 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg-día)}^{-1} = 17,4 \times 10^{-6} \end{aligned}$$

así, en un periodo de 70 años, el riesgo superior-asociado estimado de la probabilidad de que una persona contraiga cáncer por el agua potable se aproxima a 17 en 1 millón.

- Si hay 17,4 cánceres por millón de personas en un periodo 70 años, entonces en un año dado en una población de 500.000 personas, el número de cánceres causados por el cloroformo sería

$$500.000 \text{ personas} \times \frac{17,4 \text{ cáncer}}{10^6 \text{ personas}} \times \frac{1}{70 \text{ años}} = 0,12 \text{ cánceres/año}$$

- c) El número total de muertes por cáncer que podrían darse en una ciudad de 500.000 habitantes podría ser

$$500.000 \text{ personas} \times \frac{189 \text{ cánceres/año}}{100.000 \text{ personas}} = 945 \text{ cánceres muerte/año}$$

Parecería que 0,12 nuevos cánceres adicionales por año no se detectarían.

Una vez más, es necesario acentuar que la ciencia detrás del cálculo de la evaluación del riesgo del tipo demostrado en el Ejemplo 4.2 está obsoleta, y enormes incertidumbres están asociadas con alguna respuesta particular ya computada. Se le da todavía gran valor, sin embargo, a este tipo de procedimientos, ya que organiza muchos datos en un formato fácil de comunicar a una audiencia muy amplia y puede ayudar mucho a que esa audiencia encuentre perspectivas legítimas basadas en estos datos. Por ejemplo, importa poco si los cánceres extra anuales asociados con cloroformo en el ejemplo anterior son del 0,12 o diez veces más, 1,2; la conclusión de que los cánceres extra serían indetectables no cambiaría.

Otro uso para el cálculo de éstos riesgos es el de estimar la concentración de un contaminante en el agua potable que tuviera como resultado un nivel políticamente aceptable de riesgo. A menudo esa meta de riesgo es 10^{-6} , y la concentración que produciría ese riesgo se llama *nivel equivalente de agua potable* (DWEL, *Drinking Water Equivalent Level*). Para encontrar el DWEL, se asume generalmente, que un adulto de 70 kg consume 2 L de agua al día. Como muestra el Ejemplo 4.3, podemos encontrar el DWEL del factor de potencia utilizando (4.12).

EJEMPLO 4.3. Concentración de cloroformo en el agua potable para un riesgo de 10^{-6}

Encontrar la concentración de cloroformo en el agua potable que tendría como resultado un riesgo de 10^{-6} para una persona de 70 kg que bebe 2 L/día a lo largo de toda su vida.

Solución. Volviendo a (4.12) y utilizando el PF de la Tabla 4.9 obtenemos

$$\text{CDI} = \frac{\text{Riesgo}}{\text{Factor de potencia}} = \frac{10^{-6}}{6,1 \times 10^{-3} \text{ (kg-día/mg)}} = 1,64 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg-día)}$$

Ya que CDI es el promedio de la toma diaria dividida por la masa del cuerpo, podemos escribir

$$\text{CDI} = \frac{C \text{ (mg/L)} \times 2 \text{ L/día}}{70 \text{ kg}} = 1,64 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg-día)}$$

donde C (mg/L) es la concentración admisible de cloroformo. Resolviendo para C da

$$C = 70 \times 1,64 \times 10^{-4} / 2 = 0,0057 \cong 6 \times 10^{-3} \text{ mg/L} = 6 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Un DWEL de $6 \text{ } \mu\text{g/L}$ para el cloroformo tendría como resultado un riesgo superior asociado de 10^{-6} .

En los Ejemplos 4.2 y 4.3 asumimos que todos beben 2 L de agua contaminada cada día durante 70 años. Cuándo una evaluación de riesgo es causada por exposiciones que no

duran la vida entera, necesitamos desarrollar la toma diaria crónica con un poco más de cuidado.

Si el contaminante está en el agua potable, el CDI puede expresarse como

$$\text{CDI} = \frac{\text{Concentración (mg/L)} \times \text{Tasa de la toma (L/día)} \times \text{Exposición (días/vida)}}{\text{Peso corporal (kg)} \times 70 \text{ (años/vida)} \times 365 \text{ (días/año)}} \quad (4.14)$$

donde *Concentración* se refiere a la concentración del contaminante, la *tasa de la toma* es la cantidad de agua ingerida cada día, y la *Exposición* es el número de días en una vida que la persona bebe agua contaminada.

Si la vía de entrada es la aspiración de un contaminante, la toma diaria crónica puede expresarse como

$$\text{CDI} = \frac{\text{Concentración (mg/m}^3\text{)} \times \text{Tasa de la toma (m}^3\text{/día)} \times \text{Exposición (días/vida)}}{\text{Peso corporal (kg)} \times 70 \text{ (año/vida)} \times 365 \text{ (días/año)}} \quad (4.15)$$

donde *Concentración* es la concentración de contaminante en el aire, y la tasa de la toma es la cantidad de aire inhalado durante cada día que la persona está expuesta a la contaminación. Expresiones semejantes pueden utilizarse para el consumo de alimentos o tierras contaminadas y para el contacto dérmico con tierra contaminada.

EJEMPLO 4.4. Una exposición profesional

Estimar el riesgo de incremento de cáncer para un trabajador de 60 kg expuesto a un cancerígeno particular bajo las siguientes circunstancias. El tiempo de exposición es de 5 días a la semana, 50 semanas por año, durante un espacio de tiempo de 25 años. Se supone que el trabajador respira 20 m^3 de aire al día. El cancerígeno tiene un factor de potencia de $0,02 \text{ (mg/kg/día)}^{-1}$, y su concentración media es de $0,05 \text{ mg/m}^3$.

Solución. Como la exposición se ha producido por inhalación, utilizaremos (4.15).

$$\begin{aligned} \text{CDI} &= \frac{0,05 \text{ mg/m}^3 \times 20 \text{ m}^3\text{/día} \times 5 \text{ días/wk} \times 50 \text{ wk/año} \times 25 \text{ años}}{60 \text{ kg} \times 70 \text{ año/vida} \times 365 \text{ días/año}} \\ &= 0,0041 \text{ mg/kg-día} \end{aligned}$$

Utilizando (4.12), el riesgo superior asociado, el de incremento de cáncer es $\text{CDI} \times$ la potencia:

$$\text{Incremento de riesgo} = 0,0041 \text{ mg/kg día} \times 0,02 \text{ (mg/kg día)}^{-1} = 81 \times 10^{-6}$$

lo cual es considerablemente más alto que el riesgo esperado normal de 10^{-6} .

La EPA ha desarrollado un conjunto de valores por defecto recomendados para tomas diarias, exposiciones y pesos del cuerpo para utilizarlos en cálculos de riesgo cuando no haya más información disponible en sitios específicos. La Tabla 4.10 muestra algunos de estos factores por defecto y el próximo ejemplo ilustra su uso.

TABLA 4.10. Ejemplo EPA factores de exposición recomendados para la evaluación del riesgo

La utilización de tierras	Vía de exposición	Toma diaria	La frecuencia de la exposición, días/año	La duración de la exposición, en años	Peso del cuerpo en kg			
Residencial	Ingestión de agua potable	2 L (adulto)	350	30	70 (adulto)			
		1 L (niño)			15 (niño)			
	Ingestión de sólidos y polvo	200 mg (niño)	350	6	15 (niño)			
		100 mg (adulto)			70 (adulto)			
Industrial y comercial	Inhalación de contaminantes	20 m ³ (adulto)	350	30	70			
		12 m ³ (niño)						
Industrial y comercial	Ingestión de agua potable	1 L	250	25	70			
		Ingestión de sólidos y polvo			50 mg	250	25	70
					Inhalación de contaminantes			20 m ³ (jornada laboral)
Agricultura	Consumo de cosecha propia	42 g (fruta)	350	30	70			
		80 g (verduras)						
	Consumo de pescado capturado localmente	54 g	350	30	70			

Fuente: U.S. EPA, 1991.

EJEMPLO 4.5. Propuesta de una fuente de benceno en el vecindario

Supongamos que se propone ubicar una industria que emite benceno a la atmósfera en un sitio cerca de un vecindario residencial. Los modelos de calidad del aire predicen que el 60% del tiempo prevalecen vientos que soplarán la concentración de benceno lejos del vecindario, pero el 40% de las veces la concentración de benceno será 0,01 mg/m³. Utilizar los factores uniformes de exposición de la Tabla 4.10 para valorar el incremento del riesgo en adultos del vecindario si se permite ubicar la industria. ¿Si el riesgo aceptable es 10⁻⁶, deberían permitir su ubicación?

Solución. Utilizando los factores de la Tabla 4.10, la toma diaria crónica será

$$\text{CDI} = \frac{0,01 \text{ mg/m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{día} \times 350 \text{ días/año} \times 30 \text{ años}}{70 \text{ kg} \times 365 \text{ días/año} \times 70 \text{ años}} \times 0,40$$

$$= 0,00047 \text{ mg/kg-día}$$

El factor de potencia de la Tabla 4.9 para el benceno es $2,9 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-día)}^{-1}$, así es que el incremento del riesgo sería

$$\text{El incremento del riesgo} = 0,00047 \text{ mg/kg día} \times 2,9 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-día)}^{-1}$$

$$= 1,3 \times 10^{-5}$$

Este riesgo es más alto que el nivel aceptable, así que no debería construirse como se propone.

Dosis de referencia para los efectos no cancerígenos

La suposición crucial para agentes no cancerígenos es que hay un umbral de exposición; es decir, para cualquier exposición menor del umbral no se demuestra un incremento de los efectos adversos por encima de las tasas de fondo naturales. Por consiguiente, una de las metas principales en experimentación tóxica es identificar y cuantificar tales umbrales. Desafortunadamente, para casos normales, los datos disponibles no son los más adecuados para establecer tales umbrales con cierto grado de certeza y, como consecuencia, ha habido que introducir algunas definiciones y suposiciones especiales.

Supongamos que existe un umbral preciso de un tóxico determinado para alguna especie animal particular. Para determinar el umbral experimentalmente, podríamos imaginar un programa de test en el cual expusiéramos a los animales a un rango de dosis. Las dosis por debajo del umbral no provocarían reacción; las dosis por encima del umbral producirían respuestas. La dosis mínima administrada que da como resultado una respuesta, recibe un nombre especial: *nivel de efecto más bajo observado* (LOEL, *Lowest-Observed-effect level*). Inversamente, la dosis más alta administrada que no crea una respuesta se denomina: *nivel de efecto no observado* (NOEL, *No-Observed-effect level*). Los NOEL y LOEL a menudo se depuran, marcando una distinción entre los efectos que son adversos para la salud y los efectos que no lo son. Así, hay también niveles de efectos adversos no observados (NOAEL, *No Observed-adverse-effect level*) y niveles de efectos adversos más bajos observados (LOAEL, *Lowest-Observed-adverse-effect levels*).

La Figura 4.11 ilustra estos niveles e introduce otra exposición llamada *dosis de referencia* o RfD (*Reference dose*). El RfD solía ser designado como la toma diaria aceptable (ADI, *acceptable daily intake*), y como su propio nombre indica, nos da la referencia del nivel de exposición humana, está dirigido a dar una indicación de un nivel de exposición humana sin riesgo apreciable. Las unidades de RfD son mg/kg día promedio sobre toda una vida, tal como indicaba la dosis crónica diaria CDI (*Chronic daily intake*). El RfD se obtiene dividiendo el NOAEL por un apropiado *factor de incertidumbre* (algunas veces llamado factor de seguridad). El factor de incertidumbre de 10 pliegues se usa para mostrar las diferencias en la sensibilidad entre los individuos más sensibles de una población humana expuesta, como mujeres embarazadas, bebés, y las personas de edad, y personas «normales, saludables». Otro factor de 10 es introducido cuando el NOAEL se basa en datos animales que deben ser extrapolados a humanos. Finalmente, otro factor de 10 se aplica a veces cuando no hay

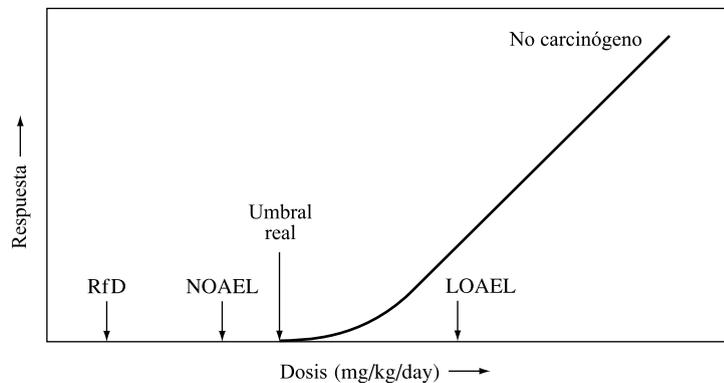


FIGURA 4.11. Nomenclatura usada para caracterizar la respuesta para diferentes dosis de un agente no cancerígeno hipotético. La dosis de referencia RfD es el nivel de efectos no adversos observado (NOAEL) dividido por un factor de incertidumbre típico entre 10 y 1.000.

buenos datos humanos y los datos animales disponibles están limitados. Así, dependiendo de la fuerza de los datos disponibles, los niveles RfD humanos se establecen en dosis que, aproximadamente van, desde una décima parte hasta un milésima del NOAEL que esté algo debajo del umbral real. La Tabla 4.11 muestra una lista de algunos tóxicos encontrados comúnmente y su RfD.

TABLA 4.11. RfD oral para efectos crónicos no cancerígenos de las sustancias químicas seleccionadas

Sustancia química	RfD (mg/kg día)
Acetona	0,100
Arsénico	0,0003
Cadmio	0,0005
Cloroformo	0,010
1,1-Dicloroetileno	0,009
Cis-1,2-Dichloroetileno	0,010
Fluoruro	0,120
Mercurio (inorgánico)	0,0003
Metileno cloruro	0,060
Fenol	0,600
Tetracloroetileno	0,010
Tolueno	0,200
1,1,1-Tricloroetano	0,035
Xileno	2,000

Fuente: U.S. EPA, www.epa.gov/iris.

El índice de peligro para efectos no cancerígenos

Puesto que la dosis de referencia RfD se establece para intentar alcanzar un nivel seguro, muy por debajo del nivel en el cual cualquier efecto adverso sobre la salud haya sido observado, tiene sentido comparar la exposición real para el RfD a ver si la dosis real es supuestamente segura. El cociente de peligro se basa en ese concepto:

$$\text{Coeficiente de peligro} = \frac{\text{Dosis promedio diaria durante el periodo de exposición (mg/kg-día)}}{\text{RfD}} \quad (4.16)$$

Observemos que la dosis diaria sólo es promedia sobre el periodo de exposición, lo que la hace diferente del promedio de dosis diarias usadas al calcular el riesgo para agentes cancerígenos. Para no cancerígenos la toxicidad es importante sólo durante el tiempo de exposición. Recordar que para el cálculo del riesgo de cáncer (e.g., Ecuación 4.13), la dosis es promediada sobre una vida 70 años de duración.

El cociente de peligro ha sido definido de tal manera que si es menor de 1, no debería haber riesgo significativo de toxicidad sistémica. Las proporciones por encima de 1 podrían representar un riesgo potencial, pero no hay modo de establecer ese riesgo con cierta certeza.

Cuando la exposición engloba más de un producto químico, la suma de los cocientes individuales de peligro para cada producto químico se utiliza como una medida del potencial para el daño. Esta suma se designa como *índice de peligro*:

$$\text{Índice de peligro} = \text{Suma de los cocientes de peligro} \quad (4.17)$$

EJEMPLO 4.6. Índice de peligro

Supongamos que el agua potable contiene 1 mg/L de tolueno y 0,01 mg/L de tetracloroetileno (C_2Cl_4). Un adulto de 70 kg bebe 2 L por día de esa agua durante 10 años.

- ¿Sugiere el índice de peligro que éste es un nivel de exposición seguro?
- El Tetracloroetileno es un agente carcinógeno B2. ¿Cual es el riesgo carcinogénico afrontado por alguien que está bebiendo esa agua? ¿Es menor que una meta de 10^{-6} ?

Solución.

- Primero necesitamos encontrar el promedio de la dosis diaria (ADD) para cada sustancia química y luego sus cocientes individuales de peligro.

Para el tolueno, el RfD dado en la Tabla 4.11 es 0,200 mg/kg día, así

$$\text{ADD (tolueno)} = \frac{1,0 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L/día}}{70 \text{ kg}} = 0,029 \text{ mg/kg-día}$$

$$\text{Cociente de peligro} = \frac{0,029 \text{ mg/kg-día}}{0,200 \text{ mg/kg-día}} = 0,14$$

El RfD para el tetracloroetileno es 0,01 mg/kg día, así

$$\text{ADD (C}_2\text{Cl}_4) = \frac{0,01 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L/día}}{70 \text{ kg}} = 0,00029 \text{ mg/kg-día}$$

$$\text{Cociente de peligro} = \frac{0,00029 \text{ mg/kg-día}}{0,01 \text{ mg/kg-día}} = 0,029$$

Así

$$\text{Índice de peligro} = 0,14 + 0,029 = 0,17 < 1,0$$

El índice de peligro sugiere que esta agua es segura. De paso, notar que no necesitamos saber que la persona bebió este agua durante 10 años.

- El incremento de riesgo carcinogénico asociado con el C_2Cl_4 es

$$\text{Riesgo} = \text{CDI} \times \text{PF}$$

$$\begin{aligned} \text{CDI} &= \frac{0,01 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L/día} \times 365 \text{ días/año} \times 10 \text{ años}}{70 \text{ kg} \times 365 \text{ días/año} \times 70 \text{ años}} \\ &= 4,0 \times 10^{-5} \text{ mg/kg-día} \end{aligned}$$

En la Tabla 4.9, la potencia oral es $5,1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-día)}^{-1}$, así que el riesgo es

$$\text{Riesgo} = \text{CDI} \times \text{PF}$$

$$4,0 \times 10^{-5} \text{ mg/kg-día} \times 5,1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-día)}^{-1} = 2 \times 10^{-6}$$

Entonces, desde el punto de vista del riesgo de cáncer, esta agua no alcanza la meta de riesgo 10^{-6} . Prestar atención en cómo estaba el tetracloroetileno muy por debajo del RfD pero por encima de la meta deseada de riesgo. Esto no es raro cuando el índice de peligro se computa para agentes cancerígenos.

4.7. Evaluación de la exposición humana

Uno de los conceptos más elementales para la determinación del riesgo se pasa por alto demasiado a menudo en los debates públicos: Ese riesgo tiene dos componentes, la toxicidad de la sustancia involucrada, y el tiempo de exposición a esa sustancia. A menos que los individuos estén expuestos a los tóxicos, no hay riesgo humano.

Una valoración de la exposición humana, lleva asociada un proceso de dos partes. Primero, debemos evaluar el camino que siguen los agentes tóxicos para llegar desde la fuente hasta establecer el contacto con la gente. En segundo lugar, la estimación debe estar hecha sobre la probabilidad de que ocurra el contacto y en qué cantidad, entre las personas y esos contaminantes. La Figura 4.12 sugiere algunos de los mecanismos de transporte comunes en un vertedero de residuos tóxicos.

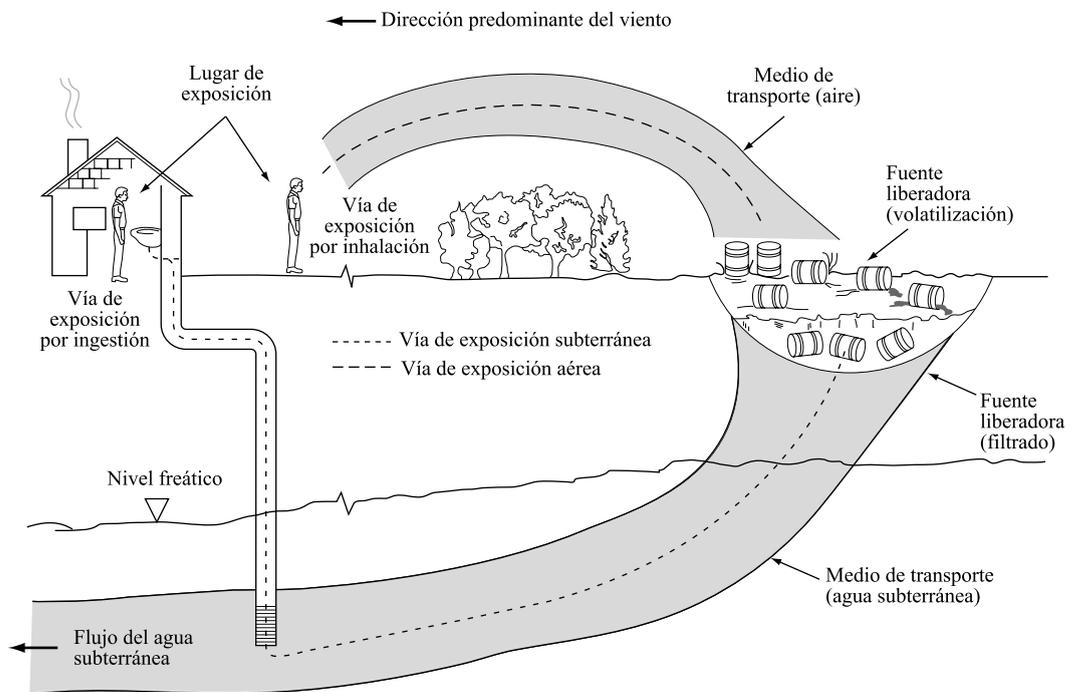


FIGURA 4.12. Ilustración de vías de exposición
(Fuente: U.S. EPA, 1986b.)

Las sustancias que están expuestas a la atmósfera se pueden volatilizar y ser transportadas por los vientos reinantes (en cuyo caso, los modelos de la pluma introducidos en el Capítulo 7, Contaminación del Aire, son usados a menudo). Las sustancias en contacto con la tierra pueden lixiviar en aguas subterráneas, y eventualmente, pueden ser transportadas a pozos locales de agua potable (los flujos de agua subterránea serán analizados en el Capítulo 5, Contaminación de Aguas). Como los contaminantes son transportados de un sitio a otro, pueden experimentar transformaciones diversas que pueden cambiar su toxicidad y / o concentración. Muchos de estos destinos y vías de transporte para contaminantes los analizaremos más tarde en este libro. Un resumen útil de modelos de vías de exposición usado por la

Agencia de Protección Ambiental viene dado en el Manual de Valoración de la Exposición Superfund (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, 1988).³

Después de que las vías de exposición hayan sido analizadas, puede hacerse una estimación de las concentraciones de tóxicos en el aire, el agua, el terreno, y la comida en un punto particular de exposición. Una vez establecidas las concentraciones de diversos agentes tóxicos, comienza la segunda parte de la valoración de exposición. Debe estimarse el contacto humano con esos contaminantes. La información necesaria incluye el número de personas expuestas, duración de la exposición, y las cantidades de aire, el agua, la comida, y el terreno contaminado y en qué forma se encuentran en cada persona expuesta. A menudo, las estimaciones humanas se basan en toda una vida de exposición, asumiendo valores estándar diarios recomendados, de cantidad de aire respirado, agua consumida, y peso del cuerpo, dado en la Tabla 4.10 anterior. En algunas circunstancias, la exposición puede ser intermitente, y podríamos tener que realizar ajustes para diversos pesos, tasas de absorción y periodos de exposición, como viene ilustrado en el Ejemplo 4.4.

Bioconcentración

Una exposición potencialmente importante es el consumo humano de pescado contaminado. Es relativamente fiable estimar concentraciones de contaminantes en el agua, y también parece razonable hacer estimaciones de la cantidad de pescado que los individuos pueden consumir (por ejemplo, la toma estándar dada en la Tabla 4.10). Es una tarea difícil la de estimar la concentración de un contaminante en el pez, conociendo sólo la concentración química del agua. El *factor de bioconcentración* (BCF, *Bioconcentration Factor*) nos provee de un enlace crucial midiendo la tendencia de una sustancia para acumularse en los tejidos blandos del pez. La concentración de equilibrio de un producto químico en el pez puede estimarse multiplicando la concentración química del agua por el factor de bioconcentración:

$$\text{Concentración en el pez} = (\text{concentración en agua}) \times (\text{factor de bioconcentración}) \quad (4.18)$$

Las unidades de BCF (L/kg) se escogen para permitir que la concentración de sustancia en el agua sea la usual de mg/L, y la concentración en peces sea miligramos de sustancia por kilogramo de peces. Algunos ejemplos de valores de BCF vienen recogidos en la Tabla 4.12. Notar el alto factor de bioconcentración para pesticidas de hidrocarburos clorados, algo semejante a chlordane, el DDT, y heptacloros, y el factor de concentración especialmente alto para bifenilos politratados con cloro (PCBs). Estos altos factores de bioconcentración jugaron un papel importante en la decisión de reducir o eliminar el uso de estos productos químicos en los Estados Unidos.

El Ejemplo 4.7 ilustra el uso de factores de bioconcentración en la evaluación carcinogénica del riesgo.

³ *Nota del traductor:* Superfund, es la Ley de Responsabilidad, Compensación y Recuperación Ambiental (Comprehensive Environmental Response Compensation and Liability Act, CERCLA). Superfund provee de los fondos que se utilizan para restaurar y mejorar los lugares que contienen desechos peligrosos. Los fondos se utilizan cuando no se puede determinar la persona o empresa responsable de la contaminación en el área identificada por la Oficina de Remediación e Innovación Tecnológica de Superfund (Office of Superfund Remediation and Technology Innovation, OSRTI) de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (U.S. Environmental Protection Agency, EPA), o cuando esa persona o empresa no puede pagar por limpiar, mejorar o restaurar el área afectada. El área, sitio o lugar afectado por los desechos peligrosos se conoce como «Superfund site» en inglés, y en español como área, sitio o lugar de Superfund. Como tal, el área contaminada es identificada por el programa para restaurarla a niveles que protejan a la comunidad y al medio ambiente.

TABLA 4.12. Factores de bioconcentración (BCFs) para una lista seleccionada de productos químicos

Sustancias químicas	Factor de bioconcentración (L/kg)
Aldrina	28
Arsénico y compuestos	44
Benceno	5,2
Cadmio y compuestos	81
Tetracloruro carbón	19
Chlordane	14.000
Cloroformo	3,75
Cromo III, VI y compuestos	16
Cobre	200
DDE	51.000
DDT	54.000
1,1 Dicloroetileno	5,6
Dieldrina	4.760
Formaldehído	0
Heptacloro	15.700
Hexacloroetano	87
Níquel y compuestos	47
Bifenilos policlorados (PCBs)	100.000
2,3,7,8-TCDD (dioxina)	5.000
Tetracloroetileno	31
1,1,1-tricloroetano	5,6
Tricloroetileno (TCE)	10,6
Cloruro de vinilo	1,17

Fuente: U.S., EPA, 1986b.

EJEMPLO 4.7. Bioconcentración de TCE

Usar el factor de exposición estándar de la Tabla 4.10 para una persona que come pescado atrapado localmente, estimar el riesgo de contraer cáncer tomado pescado de aguas que contienen una concentración de tricloroetileno (TCE) igual a 100 ppm (0,1 mg/L).

Solución. En la Tabla 4.12, el factor de bioconcentración para TCE es de 10,6 L/kg. De (4.18) la concentración esperada de TCE en el pez es por consiguiente

$$\text{Concentración TCE} = 0,1 \text{ mg/L} \times 10,6 \text{ L/kg} = 1,06 \text{ mg TCE/kg de pez}$$

Los factores estándar de exposición de la Tabla 4.1, incluyen a una persona de 70 kg consumiendo 54 g de pescado, 350 días al año durante 30 años. La toma diaria crónica CDI sería así.

$$\begin{aligned} \text{CDI} &= \frac{0,054 \text{ kg/día} \times 1,06 \text{ mg TCE/kg} \times 350 \text{ día/año} \times 30 \text{ años}}{70 \text{ kg} \times 365 \text{ días/año} \times 70 \text{ años}} \\ &= 3,36 \times 10^{-4} \text{ mg/kg-día} \end{aligned}$$

De la Tabla 4.9, el factor de potencia de cáncer para una dosis oral de TCE es $1,1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-día)}^{-1}$. Usando (4.12), el riesgo superior asociado, el incremento de riesgo de cáncer a lo largo de la vida es

$$\begin{aligned} \text{Riesgo} &= \text{CDI} \times \text{PF} \\ &= 3,36 \times 10^{-4} \text{ mg/kg día} \times 1,1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-día)}^{-1} = 3,6 \times 10^{-6} \end{aligned}$$

cerca de 4 entre 1 millón.

Degradación de contaminantes

Muchos productos tóxicos de interés son no conservativos; es decir, se degradan con el tiempo. La degradación puede ser el resultado de un número de procesos que eliminan los contaminantes del medio en el cual residen. Puede haber cambio de fase como cuando un producto químico se volatiliza, transformación química si reacciona con otras sustancias, o transformación biológica si se consume por microorganismos. La persistencia de un producto químico cuando se mueve a través de varios medios ambientales puede verse afectada por alguna combinación de estos mecanismos. Una forma conveniente para ocuparse de tal complejidad es simplemente combinar los procesos de degradación en una sola *vida media*. La vida media de una sustancia dada dependerá de dónde aparezca en tierra, aire, agua superficial o agua subterránea. Algunas vidas medias vienen representadas en la Tabla 4.13.

TABLA 4.13. Rango de vidas medias (días) de contaminantes diversos en el aire y la superficie del agua

Sustancias químicas	Aire		Superficie del agua	
	Baja	Alta	Baja	Alta
Benceno	6	—	1	6
Benzo pireno	1	6	0,4	—
Carbón tetracloruro	8.030	—	0,3	300
Chlordane	40	—	420	500
Cloroformo	80	—	0,3	30
DDT	—	—	56	110
1,1-dicloroetano	45	—	1	5
Formaldehído	0,8	—	0,9	3,5
Heptacoloro	40	—	0,96	—
Hexacloroetano	7.900	—	1,1	9,5
Bifenil policlorados (PCB)	58	—	2	12,9
2,3,7,8,-TCDD (dioxin)	—	—	365	730
1,1,1-Tricloroetano	803	1.752	0,14	7
Tricloroetileno	3,7	—	1	90
Cloruro de vinilo	1,2	—	1	5

Fuente: U.S. EPA, 1986b.

La relación entre el coeficiente de la tasa de reacción k y la vida media ($t_{1/2}$) estaba derivado en el Capítulo 3, «Las matemáticas del crecimiento». Recordar que la concentración de una sustancia es modelada con una simple relación exponencial de descomposición.

$$C(t) = C(0)e^{-kt} \quad (4.19)$$

Luego el tiempo requerido para que la concentración disminuya un 50% es la vida media, dada por

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k} \quad (4.20)$$

Un ejemplo de cómo usar vidas medias viene dado en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 4.8. Evaluación de la exposición a una fuga de un tanque de almacenamiento subterráneo

Supongamos que un tanque de almacenamiento subterráneo ha tenido una fuga durante varios años contaminando el agua subterránea y causando una concentración de contaminante directamente bajo él de 0,30 mg/L. La contaminación fluye con una tasa de 0,5 ft al día hacia un pozo de agua potable a 1 milla. La vida media del contaminante es de 10 años.

- Estimar la concentración estable de contaminante esperada en el pozo.
- Si el factor de potencia para el contaminante es $0,02 \text{ (mg/kg día)}^{-1}$, estimar el riesgo de cáncer si una persona 70 kg bebió 2 L de este agua al día durante 10 años.

Solución

- El tiempo requerido para viajar 1 milla hasta el pozo es.

$$\text{Tiempo al pozo} = \frac{5.280 \text{ ft}}{0,5 \text{ ft/día}} = 10.560 \text{ días}$$

Se asume que el contaminante se degrada exponencialmente, así que el coeficiente de la tasa de reacción k puede encontrarse utilizando (4.20):

$$k = \frac{0,693}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{10 \text{ años} \times 365 \text{ días/año}} = 1,9 \times 10^{-4} / \text{día}$$

En los 10.560 días requeridos para viajar hasta el pozo de agua potable, (4.19) sugiere que la concentración inicial de 0,30 mg/L se reduce a

$$C(t) = C(0)e^{-kt} = 0,30e^{-(1,9 \times 10^{-4} / \text{día} \times 10.560 \text{ días})} = 0,040 \text{ mg/L}$$

- El CDI para alguien que bebe esta agua durante 10 años a lo largo de una vida de 70 años de duración es

$$\text{CDI} = \frac{0,040 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L/día} \times 10 \text{ años}}{70 \text{ kg} \times 70 \text{ años}} = 1,6 \times 10^{-4} \text{ mg/kg-día}$$

Así el riesgo de contraer cáncer a lo largo de la vida sería

$$\begin{aligned} \text{Riesgo} &= \text{CDI} \times \text{PF} \\ &= 1,6 \times 10^{-4} \text{ mg/kg día} \times 0,020 \text{ (mg/kg día)}^{-1} = 3,2 \times 10^{-6} \end{aligned}$$

Esto es probablemente la estimación del riesgo superior asociado individual y está sujeto a todas las incertidumbres que actualmente caracterizan todas las determinaciones de riesgo.

4.8. | Caracterización del riesgo

El paso final en la determinación de riesgo es unir los diversos estudios en una caracterización global de riesgo. En su sentido más primitivo, este paso podría interpretarse para promediar simplemente multiplicando la exposición (dosis) por la potencia de estar expuesto al riesgo del individuo, y entonces multiplicando esto por el número de personas expuestas nos da una estimación de riesgo general para alguna población específica.

Aunque hay ventajas obvias para presentar un número simple, solo para cánceres adicionales, o alguna otra medida de riesgo, una caracterización correcta de riesgo debería ser bastante más comprensiva. Las expresiones finales de riesgo derivado de este paso serán usadas por las personas que toman decisiones reguladoras, para ponderar riesgos de salud en contra de otros beneficios y costes de la sociedad. El público también usará estas expresiones para ayudarles a decidir si las medidas propuestas son suficientes para manejar los riesgos. Ambos grupos necesitan apreciar los extraordinarios saltos de fe que, por la necesidad, han tenido que usarse para determinar estas simples estimaciones cuantitativas. Siempre debemos enfatizar que estas estimaciones son preliminares, sujetas a cambio, y sumamente inciertas.

La Academia Nacional de Ciencias (1983) sugiere un número de preguntas que se podrían dirigir en una caracterización final de riesgo, incluyendo las siguientes:

- ¿Cuáles son las incertidumbres estadísticas que estiman la extensión de los efectos en la salud? ¿Cómo deben, estas incertidumbres, ser computadas y presentadas?
- ¿Qué son las incertidumbres biológicas? ¿Cuáles son sus orígenes? ¿Cómo se estiman? ¿Qué efecto tienen en las estimaciones cuantitativas? ¿Cómo estarán descritas las incertidumbres para las personas que toman las decisiones de la agencia?
- ¿Cuál es la evaluación de la dosis-respuesta y la evaluación de la exposición que deberían usarse?
- ¿Qué grupos de población deberían ser los blancos primarios para la protección? y ¿cuál proporciona una expresión más significativa de riesgo para la salud?

Rodricks (página 181, 1992) ofrece el ejemplo siguiente de la declaración que debería acompañar a todas las evaluaciones del riesgo (en este caso para un contaminante hipotético difluorometano, DFM):

Varios estudios experimentales con animales indican que el difluorometano (DFM) aumenta el riesgo de cáncer. Las investigaciones con grupos de individuos expuestos en el pasado a niveles relativamente altos de DFM no han revelado que la sustancia química aumentara el riesgo de cáncer en humanos. Debido a que estos estudios humanos no podrían revelar un pequeño aumento en el riesgo, y porque hay una base científica que nos permite extrapolar los resultados de experimentos con animales a humanos, la exposición a niveles bajos de DFM puede crear un aumento en el riesgo de cáncer para personas. La magnitud de este riesgo es desconocida, pero probablemente no excede uno entre 50.000. Esta figura revela la oportunidad en la vida de contraer cáncer con una exposición diaria a los niveles más altos de DFM detectados en el ambiente. Los niveles promedio más probables que podemos experimentar en el transcurso de una vida sugieren un riesgo de uno entre 200.000. El riesgo que entrañan estas cifras derivó en las suposiciones científicas no reconocido como plausible por todos los científicos, pero que son utilizadas coherentemente por científicos reguladores al procurar representar los riesgos de sustancias químicas ambientales. Es bastante plausible que los riesgos reales sean más bajos que los cita-

dos arriba; los riesgos más altos no son probables pero no pueden ser excluidos. Los reguladores procuran reducir los riesgos que exceden una gama de uno entre 100.000 a uno entre 1.000.000. Note que el riesgo que encaramos de contraer cáncer en la vida por todas las fuentes de estas enfermedades está cerca de 1 entre 5 (1 entre 10 para personas que no fuman), luego, incluso si es correcto, el riesgo del DFM es secundario en el problema general del cáncer. La prudencia puede dictar la necesidad en algún pequeño grado de la reducción del riesgo para DFM en el ambiente.

4.9. | Análisis comparativo del riesgo

En 1987, la EPA publicó un informe titulado *El negocio inacabado: una comparativa de la evaluación de problemas ambientales* (U.S. EPA, 1987), en el que los conceptos de la evaluación del riesgo fueron aplicados a una variedad urgente de problemas ambientales. La meta del estudio fue procurar utilizar el riesgo como un instrumento de política para situar los problemas ambientales mayores y ayudar a la agencia a establecer prioridades amplias, y a largo plazo.

Al principio, se dieron cuenta de que realizar comparaciones directas de problemas ambientales diferentes sería casi imposible. No sólo los datos son generalmente insuficientes para cuantificar los riesgos, sino que las clases de riesgo asociado con algunos problemas, tal como el calentamiento global, es virtualmente incomparable con otros riesgos como los desechos peligrosos. A pesar de dificultades tales como éstas, el informe es digno de mención en términos de su metodología y su conclusión.

El estudio se organizó alrededor de una lista de 31 problemas ambientales incluyendo temas tan diversos como los convencionales (criterios) contaminantes atmosféricos, el radón interior, el agotamiento del ozono estratosférico, el calentamiento global, lugares de desechos peligrosos activos (RCRA) e inactivos (Superfund), el daño a pantanos, minimización de desechos, y residuos de pesticidas en alimentos. Cada uno de estos 31 problemas fueron analizados por 4 grupos de trabajo separados desde la perspectiva de 4 tipos diferentes de riesgo: el riesgo de cáncer, riesgos no cancerígenos para la salud, los efectos ecológicos, y los efectos del bienestar (deterioro de visibilidad, el daño de materiales, etc.).

El situar los riesgos de cáncer fue quizás la parte más sincera del estudio porque la EPA ya estableció los procedimientos de evaluación del riesgo, y ya hay datos considerables disponibles para trabajar. Los ranking se basaron principalmente en el riesgo general de cáncer en la población entera de EE.UU., aunque los riesgos altos para grupos específicos de individuos, tales como jornaleros, se destacaron. Los ranking ordinarios se dieron, pero se hizo especial énfasis en que éstos no deberían ser interpretados como precisos, especialmente cuando comparamos problemas semejantes. Dadas todas las incertidumbres, en la conclusión de los grupos de trabajo con el cáncer, destacaron dos problemas a la cabeza de la lista: (1) la exposición del trabajador a sustancias químicas, la cual no implica a muchos individuos pero tiene como resultado riesgos altos para el individuo expuesto; y (2) la exposición al radón interior, que conlleva un riesgo significativo para muchas personas. Las áreas de desechos peligrosos inactivos (Superfund) se sitúan en la octava posición, y las áreas de desechos peligrosos activos (RCRA) la treceava. Fue interesante destacar que a excepción de los residuos de pesticidas en los alimentos, la mayor vía de entrada de los cancerígenos es la inhalación. El ranking final de los primeros 10 riesgos cancerígenos se reproduce en la Tabla 4.14.

TABLA 4.14. Consenso de ranking de áreas de problemas medioambientales con respecto al riesgo de cáncer en la población base

Rango	Área problema	Comentarios seleccionados
1 (asociado)	Trabajadores expuestos a sustancias químicas	Estimado en 250 casos de cáncer al año basado en la exposición a 4 sustancias químicas; pero los trabajadores están expuestos a más de 20.000 sustancias. El posible riesgo individual es muy alto.
1 (asociado)	Radón interior	Se estiman de 5.000 a 20.000 cánceres de pulmón anuales por la exposición en hogares.
3	Residuos de pesticidas en los alimentos	Se estiman 6.000 cánceres anuales, basado en la exposición a 200 oncogenes potenciales.
4 (asociados)	Contaminantes aéreos de interiores (no radón)	Se estiman entre 3.500 y 6.500 cánceres anualmente, en su mayor parte debido al humo del tabaco.
4 (asociados)	Exposición al consumo de sustancias químicas	El riesgo de 4 sustancias investigadas es alrededor de 100 y 135 cánceres anuales; se estima en 10.000 las sustancias químicas en productos de consumo. Destacando especialmente líquidos limpiadores, pesticidas, madera aglomerada y asbestos contenidos en determinados productos.
6	Contaminantes aéreos tóxicos/peligrosos	Se estima en 2.000 cánceres anuales, basado en la evaluación de 20 sustancias.
7	Pérdida de ozono estratosférico	La pérdida de ozono tendrá como resultado 10.000 muertes adicionales cada año en el 2100. No está en un ranking alto por la incertidumbre de un futuro riesgo.
8	Áreas de residuos peligrosos, inactivos	Incidencia de cáncer de 1.000 basado en la evaluación de 6 sustancias químicas. Tiene una incertidumbre considerable ya que el riesgo está basado en la extrapolación de 35 áreas de alrededor de 25.000.
9	Agua potable	Se estiman de 4.00 a 1.000 cánceres anuales, en su mayor parte por el radón y trihalometanos.
10	Aplicación de pesticidas	Aproximadamente 100 cánceres anuales; poca población expuesta pero alto riesgo individual.

Nota: No situado: biotecnología; el calentamiento global; otros contaminantes atmosféricos; las descargas a estuarios, a aguas costeras, y a los océanos; descarga a pantanos.

Fuente: Basada en los datos de U.S. EPA, 1987.

Los otros grupos de trabajo tuvieron una considerablemente dificultad para situar las 31 áreas problemáticas ambientalmente, ya que no hay pautas aceptadas para valorar cuantitativamente los riesgos relativos. Como muestra el *Negocio Inacabado*, una lectura del ranking de las 31 áreas problemáticas para cada uno de los 4 tipos de riesgo (el cáncer, los efectos sobre la salud de sustancias no cancerígenas, y los efectos ecológicos, y sobre el bienestar) produjo los siguientes resultados generales:

- Ningún problema se sitúa relativamente alto en los cuatro tipos de riesgo, ni relativamente bajo.
- Los problemas de ranking relativamente alto en tres de los cuatro tipos del riesgo, o por lo menos medio en los cuatro, incluyen criterios de contaminantes atmosféricos (véase el Capítulo 7), el agotamiento del ozono estratosférico (Capítulo 8), residuos de pesticidas en el alimento, y otros riesgos de pesticidas (pérdidas y deposición aérea de pesticidas).

- Los problemas con ranking relativamente alto de riesgo de cáncer y no cancerígenos para la salud, pero bajo en efectos ecológicos y para el bienestar, incluyen contaminantes atmosféricos peligrosos, radón interior, contaminación del aire interior por otros gases que no son el radón, la aplicación de pesticidas, la exposición a productos de consumo, y la exposición a sustancias químicas de los trabajadores.
- Los problemas con ranking relativamente alto en riesgos ecológicos y de bienestar, pero bajos en ambos riesgos para la salud, incluyen el calentamiento global, la señalización y no señalización de las fuentes de contaminación de aguas superficiales, la alteración física de hábitat acuáticos (incluyendo estuarios y pantanos) y los desechos mineros.
- Las áreas relativas a aguas subterráneas se sitúan en un ranking medio o bajo.

A pesar de las grandes incertidumbres implicadas al hacer su evaluación, la divergencia entre el esfuerzo de EPA en los años 1980 y los riesgos relativos son dignos de mención. Cuando se concluyó el estudio, las áreas de riesgo relativamente alto pero bajo esfuerzo de EPA incluyeron el radón interior, la contaminación atmosférica interior, el agotamiento de ozono estratosférico, el calentamiento global, las fuentes no señaladas, las descargas a estuarios, a aguas costeras, y a los océanos, otros pesticidas de riesgo, las liberaciones accidentales de tóxicos, productos al consumidor, y las exposiciones del trabajador. Las áreas de esfuerzo alto de EPA pero de riesgos relativamente medios o bajos incluyen las áreas de RCRA, las áreas de Superfund, los tanques de almacenaje subterráneos y los lugares de desecho municipales no peligrosos.

El informe *Negocio Inacabado* fue el primer y mayor ejemplo de lo que ha venido a ser conocido como el *análisis comparativo del riesgo*. El análisis comparativo del riesgo difiere de la evaluación convencional del riesgo porque su propósito no es establecer los valores absolutos de riesgo, sino proporcionar un proceso para situar los problemas ambientales por su gravedad. Un informe posterior, 1990, *Reduciendo los riesgos*, por la Junta Consultiva de la Ciencia de EPA, recomendó que la EPA redefiniera de nuevo sus prioridades en reducción de los riesgos más graves. La combinación de estos dos informes han tenido una influencia considerable en el camino que la EPA percibe su papel en la protección ambiental. La oficina de investigación y desarrollo tecnológico de EPA (U.S. EPA, 1996) ha incorporado estas recomendaciones al exponer sus principios estratégicos, que incluyen lo siguiente:

- Enfoques de investigación y desarrollo tecnológico en los riesgos más grandes para personas y medio ambiente, teniendo en cuenta su severidad potencial, la magnitud, y la incertidumbre.
- Enfoques de investigación para reducir la incertidumbre en la evaluación del riesgo y enfoques rentables para prevenir y manejar los riesgos.
- Equilibrio entre la salud humana y la investigación ecológica.

Basado en esos principios estratégicos, EPA ha definido estos 6 temas prioritarios de investigación para los próximos años (U.S. EPA, 1996):

- *Desinfección del agua potable*. Algunos microorganismos, especialmente el protozoo *Cryptosporidium*, puede sobrevivir a los procesos convencionales de desinfección, y algunos cancerígenos, como el cloroformo, se crean durante la cloración del agua potable. La cuestión es si en el riesgo comparativo se incluye la enfermedad microbiana flotante y los subproductos de la desinfección formados durante la desinfección de agua potable.

- *Asuntos de partículas.* La inhalación de partículas de la atmósfera supone un riesgo, potencial y alto, para la salud humana. La relación entre la morbilidad/mortalidad y los niveles bajos de partículas en el ambiente, y los métodos rentables para reducir las emisiones de partículas son áreas principales de interés.
- *Disruptores endocrinos.*⁴ Descienden la calidad y cantidad de la producción humana de esperma y aumenta la incidencia de ciertos cánceres que pueden desarrollarse. Es un tema de alta prioridad en investigación.
- *Evaluación mejorada del riesgo del ecosistema.* La comprensión de los impactos de actividades humanas en los ecosistemas no han desarrollado impactos tan rápidamente como en la salud humana. Temas como el descenso de la masa boscosa, microorganismos tóxicos en estuarios, el fracaso reproductor de la fauna, y la reaparición de brotes epidémicos necesitan ser dirigidos.
- *Evaluación mejorada de riesgo para la salud.* Continuar los esfuerzos por reducir la incertidumbre en la relación fuente-exposición-dosis, incluyendo los impactos de mezclas de sustancias químicas.
- *Prevención de contaminación y nuevas tecnologías.* Evitar la creación de problemas ambientales es la estrategia más rentable en la gestión de riesgos, pero no está claro cuál sería la mejor forma de integrar la prevención de la contaminación en la toma de decisiones del gobierno y el sector privado.

PROBLEMAS

- 4.1. Considerar un cancerígeno VOC con la curva respuesta mostrada en la Figura P4.1. Si una persona de 70 kg de peso inhala $20 \text{ m}^3/\text{día}$ de aire contaminado con 10^{-3} mg/m^3 de VOC, a lo largo de su vida entera, encuentra el riesgo de cáncer (primero necesitamos encontrar la potencia)

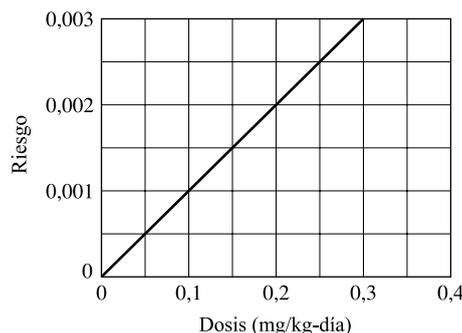


FIGURA P4.1.

- 4.2. Suponer que el abastecimiento de agua de una ciudad tenga 0,2 ppm (1 ppm = 10^{-3} mg/L) de bifenil policlorados (PCB) en ella. Utilizando el factor oral de la potencia para PCB (Tabla 4.9) y la exposición recomendada por la EPA en la Tabla 4.10,

⁴ Nota del traductor: un disruptor endocrino es cualquier compuesto químico que afecta al equilibrio hormonal, tanto cualitativa como cuantitativamente.

- a) ¿Cuál sería el CDI?
 - b) ¿Cuál sería el riesgo de cáncer individual para un adulto que reside y consume esta agua?
 - c) En una ciudad de 1 millón de personas, usa esta evaluación del riesgo para estimar el número de cánceres extra por año causado por los PCB en el abastecimiento de agua.
 - d) Supongamos una tasa de mortalidad por cáncer media en los EE.UU. de 193 por 100.000 al año. ¿Cuántas muertes de cáncer esperaríamos en una ciudad de 1 millón de habitantes? ¿Crees que el incremento de cánceres causados por PCB en el agua potable sería perceptible?
- 4.3.** Supongamos que 30 de 500 ratas han sido expuestas a un cancerígeno potencial que desarrolla tumores. Un grupo control de 300 ratas no expuestas al cancerígeno desarrolla sólo 10 tumores. Basándonos en estos datos, computar (a) el riesgo relativo, (b) el riesgo atribuible, y (c) la probabilidad de riesgo. ¿Estos indicadores sugieren que haya una relación entre la exposición y el riesgo de desarrollar un tumor?
- 4.4.** Supongamos que el 5% de los individuos expuestos a una sustancia química desarrolla un tumor y el 2% de los no expuestos desarrolla la misma clase del tumor. Encontrar (a) el riesgo relativo, (b) el riesgo atribuible, y (c) probabilidad de riesgo.
- 4.5.** Supongamos que un individuo de 70 kg beba 2 L/día de agua que contiene 0,1 mg/L de 1,1-dichloroetileno durante 20 años.
- a) Encontrar el cociente de peligro para esta exposición.
 - b) Encontrar el riesgo de cáncer.
 - c) Si un individuo bebe esta agua durante 30 años en vez de 20, volver a calcular el cociente de peligro y el riesgo de cáncer.
- 4.6.** Calcular en el agua potable el nivel equivalente (DWEL) de cloruro de etileno de forma que sea un 10^{-6} el riesgo en la vida, para un consumo de 2 L de agua por día de una persona de 70 kg.
- 4.7.** Basado en un riesgo de 10^{-6} para una persona de 70 kg que consume 2 L de agua al día, el DWEL para un contaminante es $10 \mu\text{g/L}$. ¿Qué potencia produciría este valor?
- 4.8.** El estándar del agua potable para 2,3,7,8-TCDD (dioxina) es 3×10^{-8} mg/L. Usando la exposición que EPA tiene en cuenta para el consumo residencial, ¿qué riesgo para la vida tendría este?
- 4.9.** El estándar del agua potable para el tetracloroetileno es 0,005 mg/L. Usando el factor residencial de exposición de EPA, ¿qué riesgo en la vida supone esto?
- 4.10.** La exposición humana a la radiación a menudo se mide en rem (hombre roentgen-equivalente), o milirems (mrem). El riesgo de cáncer causado por la exposición a la radiación se considera, aproximadamente, 1 cáncer fatal por cada 8.000 persona-rem de exposición (por ejemplo, 1 muerte de cáncer si 8.000 personas se exponen a 1 rem o 10.000 personas expuestas a 0,8 rem, etc.)
- a) La radiactividad natural a la que nos exponemos en el ambiente es de aproximadamente 130 mrem/año. ¿Cuántas muertes de cáncer en los EE.UU. (población 260 millones) esperaríamos al año por esta exposición?

- b) Una travesía en avión de sólo 3.000 millas, expone a los individuos a aproximadamente 4 mrem. ¿Cuántos vuelos serían necesarios para elevar el riesgo de cáncer a 1 entre 1 millón? Compara tu respuesta con el valor que muestra la Tabla 4.3.
- 4.11.** La exposición a la radiación cósmica se incrementa a medida que aumenta la altitud. A nivel del mar está cerca de 40 mrem/año, mientras que en Denver, más elevado, está cerca de 120 mrem/año. Usando el factor de potencia de radiación del Problema 4.10,
- a) Comparar, en una vida de 70 años, la probabilidad de morir de cáncer inducido por la radiación cósmica para una persona que vive a nivel del mar con una persona que vive en Denver.
 - b) Estimar el incremento de muertes de cáncer por año causado por la exposición cósmica de la radiación en Denver (población 0,57 millones en 2006). Compare ese incremento de mortalidad con las muertes esperadas de cáncer por año típicas en U.S., tasa de 189 por 100.000 al año.
 - c) ¿Cuánto tiempo tendría que vivir un individuo en Denver para tener un incremento del riesgo de cáncer de 10^{-6} (comparado con el nivel del mar)?
 - d) Si todos los norteamericanos, 300 millones, vivieran a nivel del mar, estimar las muertes totales de cáncer por año causadas por la radiación cósmica.
- 4.12.** Vivir en un hogar con 1,5 pCi/L de radón se piensa que puede causar un equivalente de riesgo de cáncer al causado por, aproximadamente, 400 mrem/año de radiación. Usando el factor de potencia de radiación del Problema 4.10,
- a) Estimar los cánceres anuales en U.S. (población 300 millones) causados por el radón en los hogares.
 - b) Estimar el riesgo en la vida para un individuo que vive en un hogar con esa cantidad de radón.
- 4.13.** Se ha estimado que cerca de 75 millones de personas en Ucrania y Bielorrusia fueron expuestas a un promedio de 0,4 rem de radiación a consecuencia del accidente nuclear de Chernóbil. Utilizando la potencia del Problema 4.10,
- a) ¿Cuántas muertes de cáncer extra quizás se produzcan debidas a esta exposición?
 - b) Si la probabilidad normal de morir de cáncer, por todas las causas, es 0,22, ¿cuántas muertes de cáncer se esperarían normalmente entre esos 75 millones de personas?
- 4.14.** En la Tabla 4.3, se estimó que viviendo 50 años en las inmediaciones de 5 millas de un reactor nuclear aumentarían el riesgo en 10^{-6} . Utilizando la potencia de radiación del Problema 4.10, ¿qué tasa de exposición en mrem/año rendiría este riesgo?
- 4.15.** Usted desempeña el trabajo de ajustar los metros de flujo en bombas de gasolina. El trabajo le expone al benceno que se desprende.
- a) ¿Cuál es la concentración máxima de benceno que usted puede tolerar en el aire de su lugar de trabajo manteniendo el incremento de riesgo por debajo del umbral normal aceptable del riesgo por EPA?

- b) Usted tiene la opción de trabajar a tiempo parcial. Habiendo recibido esta clase, ha prometido no aceptar una exposición que suponga un incremento de riesgo al cancerígeno de más de 10^{-6} en su lugar de trabajo. ¿Cuántos días al año podría desempeñar su trabajo en las gasolineras y mantener su promesa, si la concentración de benceno es lo que usted calculó en la parte a)?
- 4.16.** Un hombre trabaja en un horno de fundición de aluminio durante 10 años. El agua potable en el horno de fundición contiene 0,07 mg/L de arsénico y 0,56 mg/L de cloruro de metileno. Su única exposición a estas sustancias químicas en el agua está en el trabajo.
- a) ¿Cuál es el índice del peligro (HI) asociado con esta exposición?
b) ¿El HI indica un nivel seguro de exposición?
c) ¿Cuál es el riesgo de incremento de cáncer en la vida para el hombre debido únicamente al agua que él bebe en el trabajo? y ¿parece ser un riesgo aceptable según EPA?
- 4.17.** Usted acaba de aceptar un trabajo en una planta de chapado de metal, y algunos de los metales con los que usted trabaja contienen arsénico como impureza. Los metales, al ser calentados, exhalan vapores de arsénico que crean una concentración media de arsénico de $0,00002 \text{ mg/m}^3$ en el aire en su lugar de trabajo.
- a) ¿Cuánto se ha incrementado su riesgo de cáncer si continúa trabajando en este mismo sitio durante toda su carrera?
b) Hay cerca de 220.000 trabajadores en EE.UU. trabajando en plantas de metal semejantes a la suya. ¿Cuántas muertes de trabajadores por encima de la tasa de fondo de cáncer se esperarían debido a su ocupación?
c) De los 220.000 trabajadores en plantas de metal, ¿cuántos se esperaría que muriesen de cáncer?
d) Suponer que, en su lugar de trabajo, el aire contiene también mercurio con una concentración media de $0,0001 \text{ mg/m}^3$, ¿sugeriría el HI que esto es un nivel aceptable de exposición?
- 4.18.** Una vía de estimación de la concentración máxima aceptable de tóxicos en el agua potable o el aire, es escoger un riesgo aceptable en la vida y calcular la concentración que proporcionaría ese riesgo, como los factores de riesgo recomendados para áreas residenciales que recoge en la Tabla 4.10. Encontrar las concentraciones aceptables de las siguientes sustancias:
- a) Benceno en el agua potable (mg/L), con un riesgo aceptable en la vida de 1×10^{-5} .
b) Tricloroetileno en el aire (mg/m^3), con un riesgo aceptable en la vida de 1×10^{-6} .
c) Benceno en el aire (mg/m^3), con un riesgo aceptable en la vida de 1×10^{-5}
d) Cloruro de vinilo en el agua potable (mg/L), con un riesgo aceptable en la vida de 1×10^{-4}
- 4.19.** Utilizando los factores de la exposición de la Tabla 4.10, ¿cuál sería una concentración aceptable de tricloroetileno en el aire de una factoría industrial si el riesgo del trabajador es menor de 10^{-4} ? Expresar la respuesta en mg/m^3 y ppm (véase Eq. 1.9.).

- 4.20.** Supongamos que un individuo come pescado de un río contaminado por benceno. ¿Qué concentración de benceno (mg/L) en el agua produciría un riesgo en la vida de 1×10^{-6} a un individuo que come la cantidad de pescado sugerido por los factores de exposición de EPA en Tabla 4.10? Utilizar el PF oral para el benceno y el BCF dados en la Tabla 4.12.
- 4.21.** Estimar el riesgo de cáncer para un individuo de 70 kg que consume 2 g de pescado cada día durante 70 años de una corriente con 20 ppm de DDT.
- 4.22.** Supongamos que un individuo de 50 kg bebe 1 L/día de agua que contiene 2 mg/L de 1,1,1-tricloroetano, 0,04 mg/L de tetracloroetileno, y 0,1 mg/L de 1,1-dicloroetileno. ¿Cuál es el índice de peligro? ¿Es una causa que nos interesa?
- 4.23.** Supongamos que 1 g/día de heptacloro cae a un estanque de 30.000 m³. Si el heptacloro tiene un coeficiente de tasa de reacción de 0,35/día, y se mezcla completamente,
- ¿Cuál sería la concentración del estado estable en el estanque?
 - Supongamos que un individuo de 70 kg bebe 2 L/día de esa agua durante 5 años. Estimar el riesgo máximo de cáncer debido a esa exposición al heptacloro.
- 4.24.** El humo convencional inhalado por un fumador de 70 kg contiene aproximadamente 0,03 mg por cigarrillo de un carcinógeno de clase B2, benzo(a)pireno. Para un individuo que fuma 20 cigarrillos al día durante 40 años, estimar el riesgo de cáncer en la vida causado por ese benzo(a)pireno (hay también otros carcinógenos en los cigarrillos).
- 4.25.** Considere el problema de la contaminación atmosférica interior causada por el humo corriente de un cigarrillo (el humo no filtrado de un cigarrillo en reposo). Supongamos que se encuentra en un apartamento pequeño y que el cigarrillo producirá una concentración promedio de benzo(a)pireno (BaP) de 6×10^{-4} mg/m³ durante 1 hora. ¿Cuántos cigarrillos necesitarían fumar en presencia de un compañero de apartamento no fumador para elevar el riesgo de cáncer del no fumador a 10^{-6} debido a este BaP? Suponer una tasa de inhalación de 0,83 m³/hora (20 m³/día). En ocho cigarrillos de exposición al día, ¿cuántos días llevaría alcanzar este riesgo?
- 4.26.** El humo en reposo de un cigarrillo genera cerca de 0,1 mg de benzo(a)pireno (BaP). En un apartamento donde entra aire fresco por agujeros y grietas (infiltración) a una tasa media de 120 m³/hora (véase Ejemplo 1.6),
- ¿Cuál sería el estado constante de concentración interior de BaP si se fuma un cigarrillo por hora? (Asumir que el BaP es un contaminante conservativo).
 - ¿Cuál sería el incremento de riesgo de cáncer de un compañero de apartamento no fumador que vive durante 1 año en este apartamento? (Supone una tasa de inhalación de 20 m³/día).
- 4.27.** Este problema muestra los estándares para los cancerígenos siguientes en el agua potable de EEUU. Encuentre para cada uno, el riesgo de cáncer individual en la vida y el incremento de cáncer al año, en una población de 260 millones computada utilizando una evaluación uniforme del riesgo, basada en los factores residenciales de exposición recomendados por la EPA.

- a) Tricloroetileno (TCE), 0,005 mg/L
 - b) Benceno, 0,005 mg/L
 - c) Arsénico, 0,01 mg/L
 - d) Carbón tetracloruro, 0,005 mg/L
 - e) Cloruro de vinilo, 0,002 mg/L
 - f) Bifenil policlorados (PCBs), 0,005 mg/L
- 4.28.** Una forma de expresar la potencia de cáncer para sustancias inhaladas es hacerlo en términos del riesgo causado en una vida ($20 \text{ m}^3/\text{día}$ durante 70 años) al respirar aire con una concentración de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de cancerígeno. La potencia para el formaldehído en estos términos es $1,3 \times 10^{-5}$ cáncer/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$. ¿Cuál es el riesgo de cáncer causado por respirar durante una vida formaldehído en la no excepcional concentración (en ciudades contaminadas con *smog*) de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (el umbral de irritación del ojo)?
- 4.29.** El tricloroetileno (TCE) es un contaminante común del agua subterránea. En términos de riesgo de cáncer, que sería mejor: (1) ¿beber agua subterránea sin cloró con 10 ppm (0,010 mg/L) de TCE; o (2), cambiar a un abastecimiento de agua de superficie con su correspondiente cloración, con una concentración de cloroformo de 50 ppm?
- 4.30.** Supongamos que un hombre de 70 kg se expone a $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ de tetracloroetileno en el aire en su lugar de trabajo. Si inhala $1 \text{ m}^3/\text{hr}$, 8 horas al día, 5 días a la semana, 50 semanas por año, durante 30 años, y si el tetracloroetileno tiene un factor de absorción del 90% y una potencia de inhalación de $2 \times 10^{-3} (\text{mg}/\text{kg día})^{-1}$ ¿cuál sería su riesgo en la vida de cáncer? ¿Cuál sería el riesgo para una mujer de 50 kg con una exposición semejantemente?
- 4.31.** Supongamos que una fábrica libera un flujo continuo de residuos líquidos a un arroyo local, teniendo como resultado una concentración de un cancerígeno en corriente de 0,1 mg/L apenas debajo del canal. Supongamos que este cancerígeno tenga un factor oral de potencia de $0,30 (\text{mg}/\text{kg día})^{-1}$, y que es degradable con un coeficiente de tasa de la reacción k de 0,10/día. Para hacer el problema sencillo, suponer que la corriente es uniforme en la sección transversal, fluyendo a razón de 1 mph, y que no hay ninguna otra fuente o desagüe para este cancerígeno. A una distancia de 100 millas río abajo, un pueblo utiliza este arroyo como su única fuente de agua. Estimar el riesgo residencial individual en la vida de cáncer causado por beber esta agua.
- 4.32.** Los siguientes datos de tumores fueron reunidos en ratas expuestas al etilen-thiourea (ETU)⁵ (datos de Crump, 1984):

Concentración de la dieta	Animales con tumores
125 ppm	3%
250 ppm	23%
500 ppm	88%

⁵ Nota del traductor: la thiourea es un producto químico utilizado en medicina, en el tratamiento textil y del papel, como blanqueador, en agricultura, en minería y limpieza.

Un modelo de un solo paso aplicado a los datos tiene coeficientes $q_0 = 0,01209$ y $q_1 = 0,001852/\text{ppm}$. Un modelo de sucesión tiene coeficientes

$$q_0 = 0,02077$$

$$q_1 = q_2 = 0,0$$

$$q_3 = 1,101 \times 10^{-8}/(\text{ppm})^3$$

$$q_4 = 1,276 \times 10^{-11}/(\text{ppm})^4$$

- a) Para cada una de las tres concentraciones dadas, comparar los datos medidos con los valores derivados de cada uno de estos dos modelos.
 - b) Para una concentración de 1 ppm, comparar los valores que cada uno de los dos modelos predecirían en porcentajes de tumores.
- 4.33.** Supongamos que 10 millones de personas son expuestas a un cancerígeno que provoca un riesgo de cáncer de 10^{-4} a los individuos en su tiempo de vida (70 años).
- a) ¿Cuántos cánceres de media al año puede causar este cancerígeno?
 - b) Si gastando 1 € al año por persona (por tiempo indefinido) se reduce la exposición a ese cancerígeno reduciendo ese riesgo a 10^{-5} , ¿cuál sería el costo de cada cáncer evitado?

REFERENCIAS

American Cancer Society, 2006, *Cancer Facts and Figures*, American Cancer Society, Atlanta.

Crump, K. S., 1984, An improved procedure for low-dose carcinogenic risk assessment from animal data, *Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology*, (5)4/5:339-349.

Environ, 1988, *Elements of Toxicology and Chemical Risk Assessment*, Environ Corporation, Washington, DC.

Goldberg, A. M., and J. M. Frazier, 1989, Alternatives to animals in toxicity testing, *Scientific American*, August, 24-30.

James, R. C., 1985, Hepatotoxicity: Toxic Effects in the Liver, in *Industrial Toxicology*, P. L. Williams and J. L. Burson (eds.), Van Nostrand Reinhold, New York.

Kolluru, R. V., S. M. Bartell, R. M. Pitblado, and R. S. Stricoff, 1996, *Risk Assessment and Management Handbook*, McGraw-Hill, New York.

National Academy of Sciences, 1983, *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, National Academy Press, Washington, DC.

Rodricks, J. V., 1992, *Calculated Risks: The Toxicity and Human Health Risks of Chemicals in Our Environment*, Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Slovic, P., B. Fischhoff, and S. Lichtenstein, 1980, Facts and Fears: Understanding Perceived Risk, in *Societal Risk Assessment: How Safe Is Safe Enough?*, R. Schwing and W. Albers (eds.), Plenum Press, New York.

Slovic, P., 1987, Perception of risk, *Science*, April 17, 236:280-285.

U.S. EPA, 1986a, *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*, Federal Register, Vol. 51, No. 185, pp. 33992-34003, September 24, 1986.

- U.S. EPA, 1986b, *Superfund Public Health Evaluation Manual*, Office of Emergency and Remedial Response, Washington, DC.
- U.S. EPA, 1987, *Unfinished Business: A Comparative Assessment of Environmental Problems*, Office of Policy, Planning and Evaluation, EPA/2302-87/025, Washington, DC.
- U.S. EPA, 1988, *Superfund Exposure Assessment Manual*, Environmental Protection Agency, Office of Remedial Response, EPA/540/1-88/001, Washington, DC.
- U.S. EPA, 1990, *Reducing Risks: Setting Priorities and Strategies for Environmental Protection*, Science Advisory Board, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- U.S. EPA, 1991, *Human Health Evaluation Manual*, Supplemental Guidance: Standard Default Exposure Factors, OSWER Directive 9285.6-03, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- U.S. EPA, 1996, *Strategic Plan for the Office of Research and Development*, EPA/600/R-96/059, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- Williams, P. L., and J. L. Burson, 1985, *Industrial Toxicology, Safety and Health Applications in the Workplace*, Van Nostrand Reinhold, New York.
- Wilson, R., 1979, Analyzing the daily risks of life, *Technology Review*, 81(4):41-46.
- Wilson, R., and E. A. C. Crouch, 1987, Risk assessment and comparisons: An introduction, *Science*, April 17, 267-270.