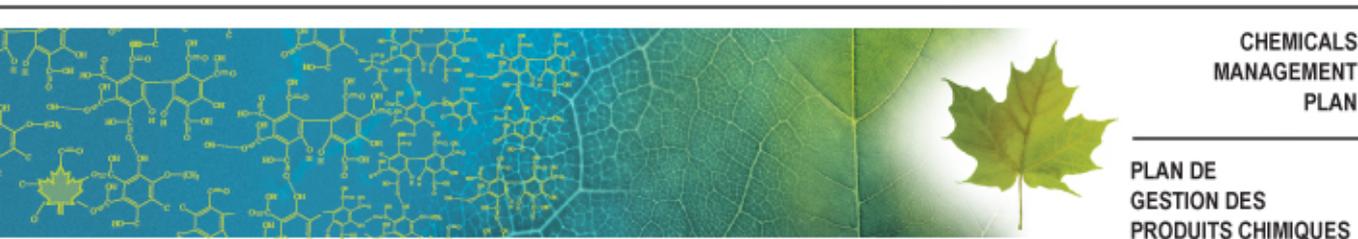


Caracterización del riesgo en las evaluaciones de riesgos para la salud efectuadas en el marco del Plan de Gestión de Productos Químicos

Taller patrocinado por
el Ministerio de Salud de Canadá y la OPS

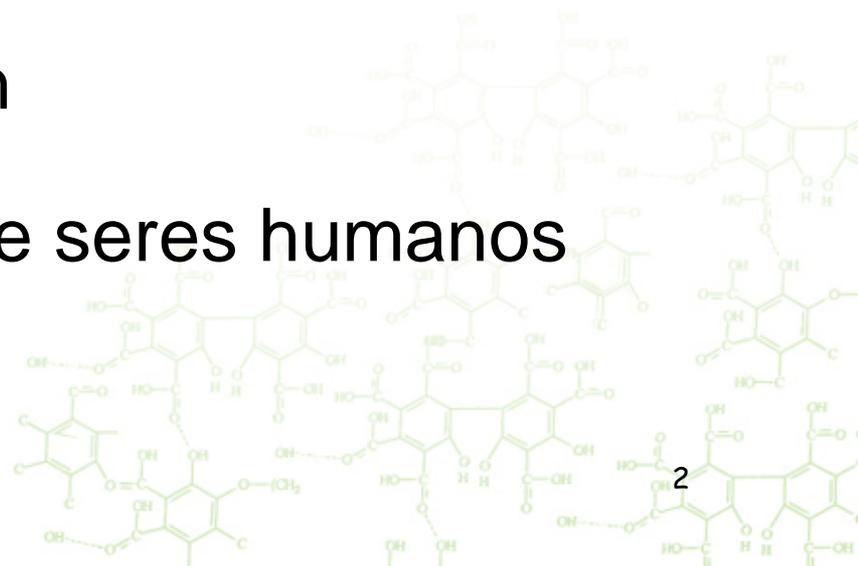
Lima, Perú

Del 8 al 10 de noviembre de 2016



Esquema de la ponencia

- Armonización con las Herramientas de Evaluación del Riesgo
 - Enfoque de Tipo 1
 - Enfoque de Tipo 2
 - Enfoque de Tipo 3
- Márgenes de exposición
- Datos de biovigilancia de seres humanos



Caja de herramientas para evaluar los riesgos

Enfoque de Tipo 1

- Análisis de la sustancia y(o) grupo mediante políticas basadas en la ciencia.
- Se utiliza cuando no es posible llegar a una conclusión según los criterios establecidos en el artículo 64 de la *Ley canadiense de protección del medio ambiente* promulgada en 1999
- Ejemplos: reenvío a un programa más idóneo (p.ej. alimentos); documentación de medidas ya tomadas en virtud de la *Ley canadiense de protección del medio ambiente* (1999)

Enfoque de Tipo 2

- Análisis de las sustancias utilizando un enfoque global, que suele estar basado **en un bajo potencial de exposición y en escenarios prudentes**.
- Las sustancias no satisfacen los criterios del artículo 64 de la *Ley*.
- Ejemplos: evaluación previa rápida; umbral de preocupación toxicológica.

Bajo

Nivel de complejidad

Alto

Enfoque de Tipo 3

Tipo 3-1

- Análisis de la sustancia o grupo de sustancias con un nivel de esfuerzo reducido para el análisis racionalizado del peligro y(o) de la exposición.
- Ejemplos: utilización de caracterizaciones internacionales de los peligros; utilización de datos de biovigilancia; evaluación cualitativa.

Tipo 3-2

- La sustancia o grupo de sustancias requiere una nueva evaluación.

Tipo 3-3

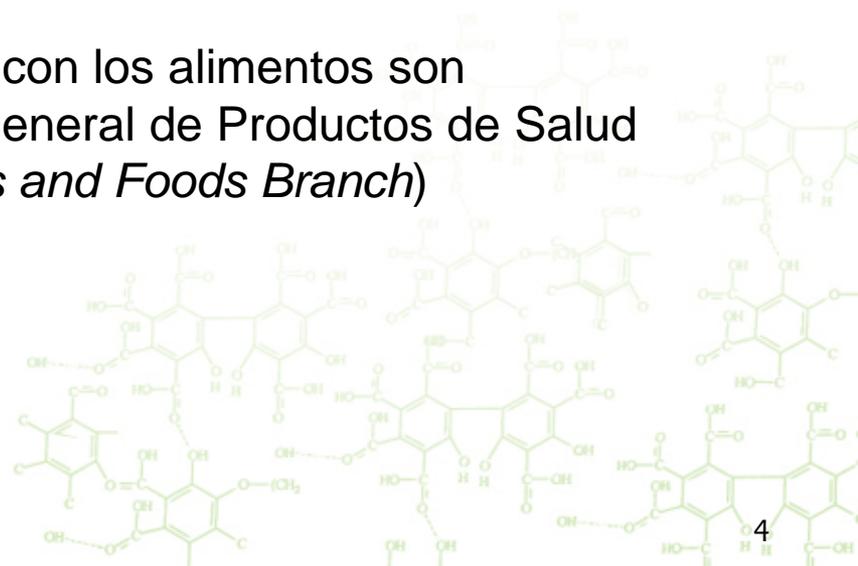
- La sustancia o grupo de sustancias debe pasar por una evaluación compleja que podría requerir la aplicación de enfoques para la evaluación de riesgos cumulativos.

Medidas de gestión del riesgo para las que satisfacen los criterios del art. 64; eventual recopilación suplementaria de datos para apoyar la toma de decisiones en materia de gestión del riesgo.

Enfoque de Tipo 1

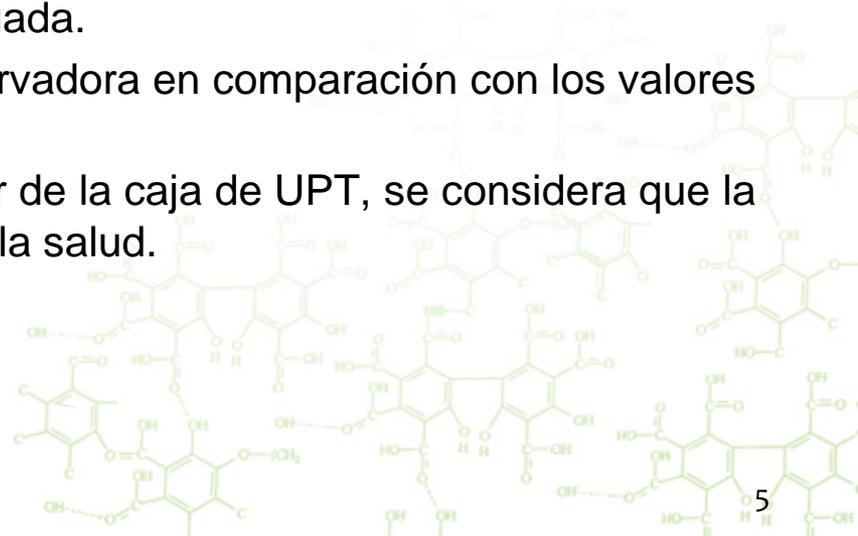
- **Enfoque cualitativo para caracterizar los riesgos**

- Toma de decisiones aplicando políticas basadas en principios científicos o cuando no se puede sacar una conclusión oficial en virtud del artículo 64.
 - Ejemplo: sustancias contempladas en el Protocolo de Montreal.
 - Sustancias ya contempladas en la *Ley canadiense de protección del medio ambiente*.
 - Sustancias mejor abordadas por otro programa del Ministerio de Salud de Canadá.
 - Las sustancias relacionadas con los alimentos son evaluadas por la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos (*Health Products and Foods Branch*)



Enfoque de Tipo 2

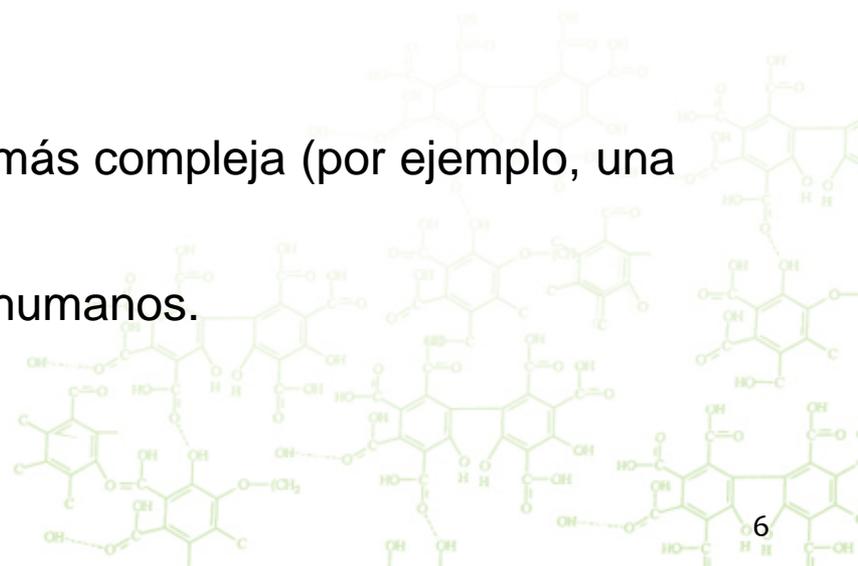
- **Enfoque cualitativo o semi-cuantitativo para caracterizar los riesgos**
 - Generalmente utilizado para sustancias para las cuales se anticipa una exposición muy baja.
 - Sustancias que han sido determinadas “no tóxicas” en virtud del artículo 64 de la *Ley*.
 - Enfoques de evaluación previa rápida (sin fuentes de exposición directa o indirecta).
 - **Enfoque de Umbral de Preocupación Toxicológica (UPT)**
 - Los datos sobre los efectos para la salud son evaluados previamente para determinar cuál es la caja de UPT adecuada.
 - La estimación de la exposición es conservadora en comparación con los valores de la caja de UPT.
 - Si la exposición está por debajo del valor de la caja de UPT, se considera que la sustancia es de baja preocupación para la salud.



Enfoque de Tipo 3

- **Enfoque cuantitativo**

- Nivel de refinamiento y(o) esfuerzo mínimo que es necesario para tomar una decisión.
- Se recurre a la información existente hasta un grado razonable
 - Ejemplo: utilización de clasificaciones internacionales de peligros como estado final crítico y niveles de efectos críticos, con actualización de las publicaciones.
 - Si no se encuentra una evaluación aceptable, es necesario efectuar una evaluación nueva y más profunda.
- Comparación cuantitativa entre los niveles de los efectos y las estimaciones de exposición
 - Enfoque de margen de exposición
- A veces se requiere una cuantificación más compleja (por ejemplo, una evaluación acumulativa).
- Uso de datos de biovigilancia de seres humanos.



Márgenes de exposición

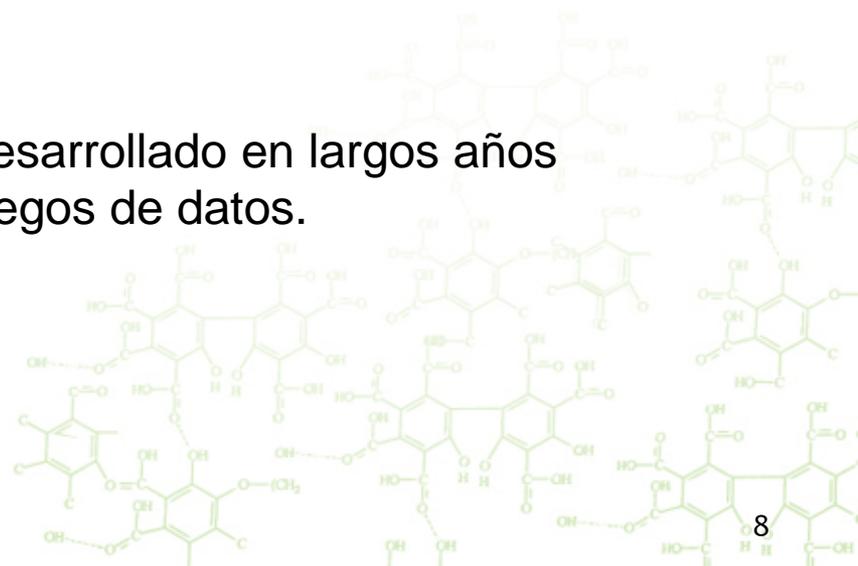
- Comparación de los niveles de exposición humana para diferentes grupos de edad y sub-poblaciones, vinculados con efectos para la salud (niveles de efecto crítico o puntos de partida: *nivel de efecto adverso no observable*, o NOAEL; *nivel mínimo de efecto adverso observable*, o LOAEL; datos de biovigilancia de seres humanos)

Márgenes de exposición = $\frac{\text{Nivel de Efecto Crítico}}{\text{Estimación de la exposición}}$



Interpretación de los márgenes de exposición / 1

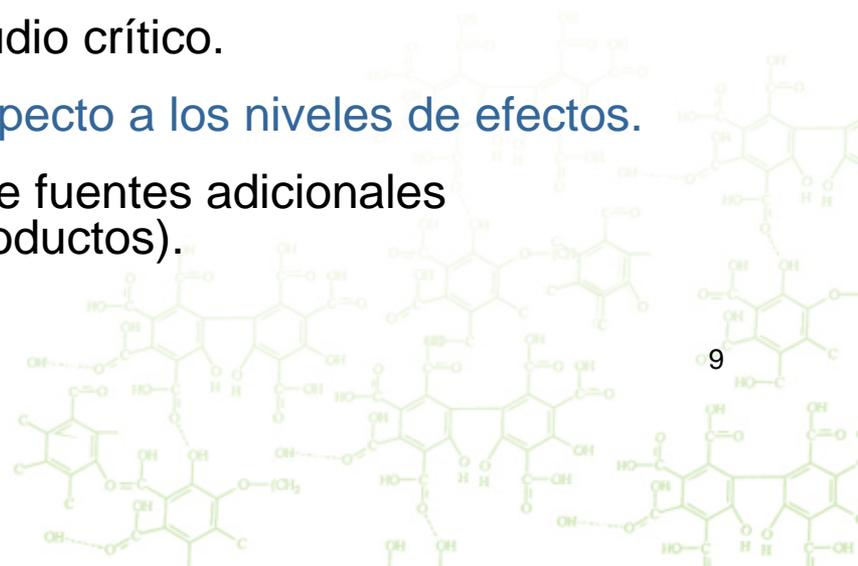
- La decisión adoptada en virtud del artículo 64(c) se basa en el grado de conformidad de los márgenes de exposición para proteger la salud humana teniendo en cuenta las incertidumbres.
- **Si los márgenes de exposición no parecen ser los adecuados, ¡se debe examinar la posibilidad de refinarlos más! (proceso iterativo).**
- Para decidir si los márgenes de exposición son adecuados, es necesario tomar en cuenta varios factores, tales como los que suelen incorporarse en la incertidumbre o bien los factores de seguridad utilizados para calcular valores normativos.
- Se explotan las competencias que se han desarrollado en largos años evaluando varios tipos de sustancias y(o) juegos de datos.



Interpretación de los márgenes de exposición / 2

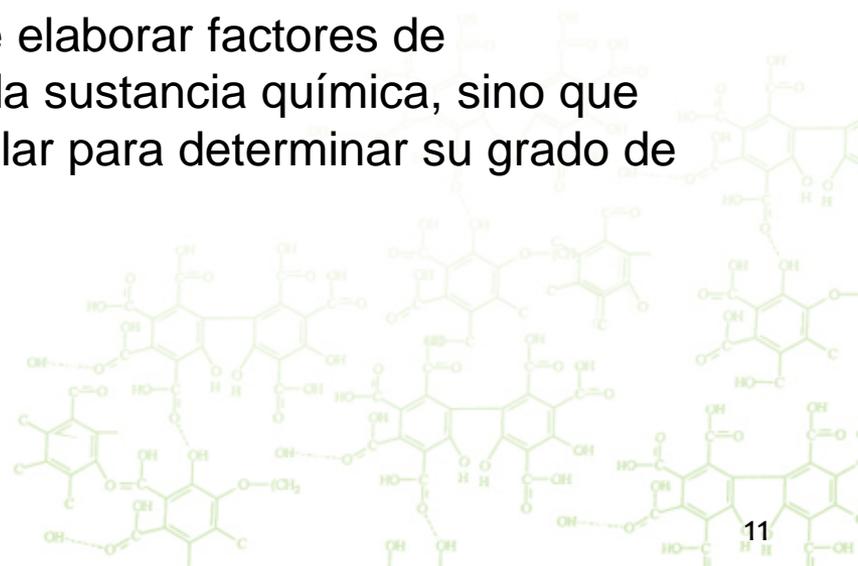
Factores que influyen en la interpretación de los márgenes de exposición:

- Magnitud del margen.
- Confianza en las bases de datos con respecto a los efectos y a la exposición.
- Grado de variación de la sensibilidad entre las especies y entre los individuos (sub-poblaciones sensibles).
- Gravedad del efecto.
- Relación potencial entre el efecto crítico y otros efectos más graves.
- Grado agudo de inclinación de la curva de exposición-respuesta.
- Espaciamiento de las dosis en un estudio crítico.
- Existencia de un límite inferior con respecto a los niveles de efectos.
- Potencial de exposición proveniente de fuentes adicionales (exposiciones simultáneas a varios productos).
- Otros factores.



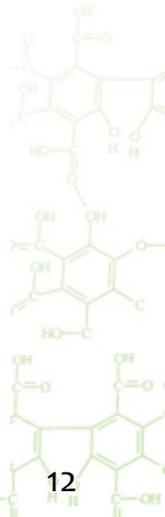
Criterios de exposición: lo que no son

- Los márgenes de exposición derivados de las evaluaciones preliminares no son:
 - Una delineación entre lo que “es inocuo” y lo que “no es inocuo”.
 - Una estimación de probabilidad.
 - Un valor de orientación normativa (aunque están relacionados a este campo)
 - El enfoque de márgenes de exposición no utiliza factores de incertidumbre implícitos ni requiere elaborar factores de incertidumbre específicos para cada sustancia química, sino que toma en cuenta la información similar para determinar su grado de conformidad.



Datos de biovigilancia de seres humanos

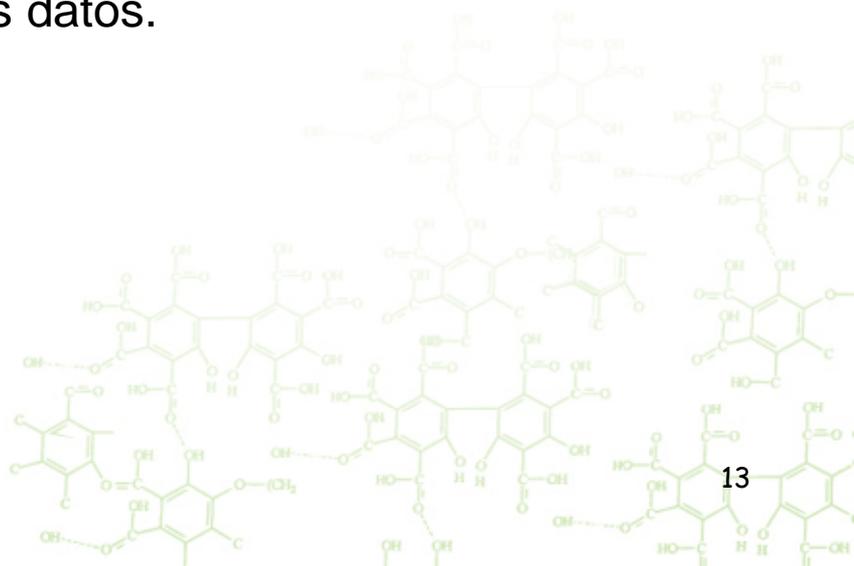
- La cantidad disponible de datos de biovigilancia de seres humanos está aumentando rápidamente en Canadá y en otros países (ejemplos: Encuesta Canadiense sobre Medidas de Salud; encuesta estadounidense sobre salud y nutrición (*US National Health and Nutrition Examination Survey*, o NHANES))
- Lo más común es que las sustancias químicas sean medidas en la leche materna, la orina, la sangre total y las muestras serológicas.
- Utilizar datos de biovigilancia de seres humanos permite evaluar el riesgo de manera directa y más precisa.
- Reflejan la dosis que ha sido absorbida por el cuerpo humano y pueden suministrar una medición de la exposición conjunta proveniente de diferentes fuentes y vías de exposición.
- Se incluye la distribución del riesgo en una población determinada, incorporando las variaciones individuales de exposición y la cinética de dicha exposición.



Consideraciones para el uso de datos de biovigilancia de seres humanos en la evaluación de riesgos

En el contexto del Plan de Gestión de Productos Químicos, existen varias consideraciones que deben ser atendidas antes de incorporar los datos de biovigilancia de seres humanos a la evaluación de riesgos para la salud humana:

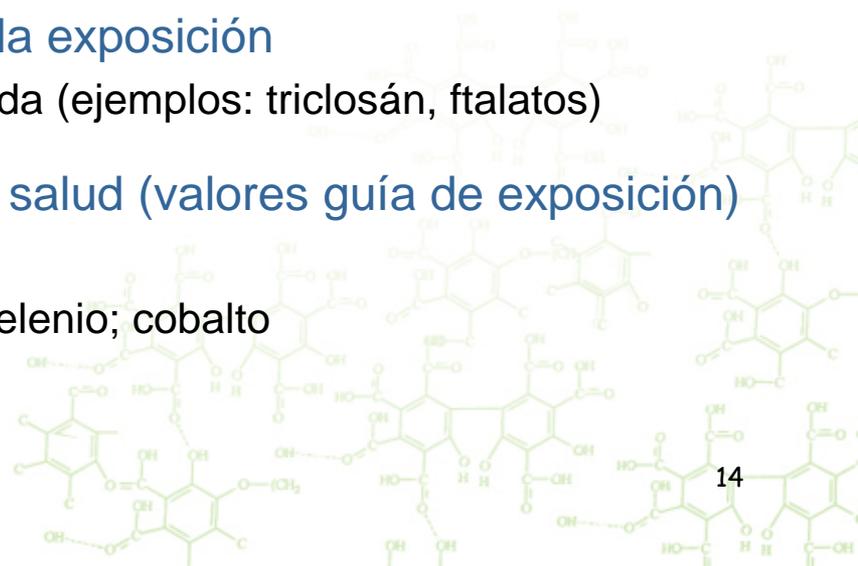
1. Idoneidad del biomarcador o marcador biológico.
2. Calidad de los datos.
3. Idoneidad del juego de datos.
4. Enfoque utilizado para interpretar los datos.



Uso de datos de biovigilancia de seres humanos para realizar evaluaciones de riesgos en el marco del Plan de Gestión de Productos Químicos

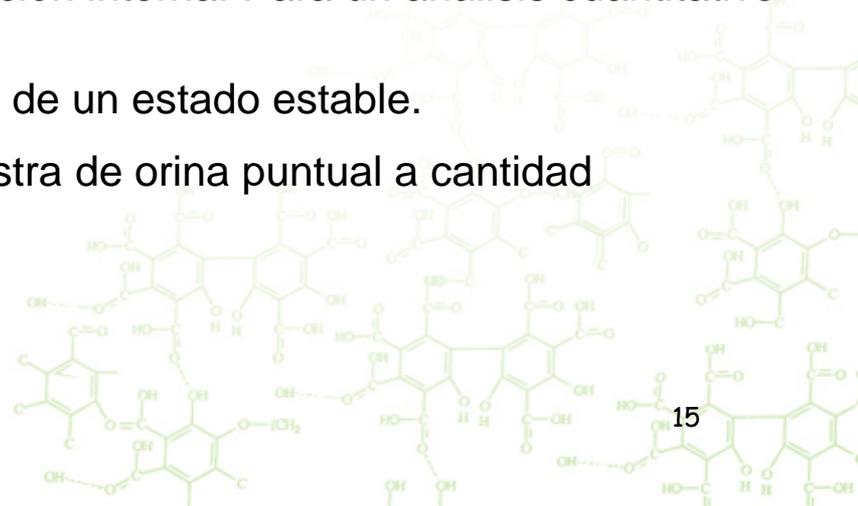
El uso de datos de biovigilancia de seres humanos ha pasado de ser un uso cualitativo a un uso cuantitativo. Ejemplos:

- Examen de tendencias y patrones de exposición
 - Por género (ejemplo: triclosán), por edad (ejemplo: ácido perfluorooctanoico), por emplazamiento geográfico o por sub-población (ejemplo: selenio), o por patrones de exposición total (ejemplo: cobalto).
- Examen de la probable vinculación o correlación con los resultados para la salud obtenidos de encuestas de salud transversales o estudios epidemiológicos retrospectivos
 - Ejemplo: plomo (desarrollo neuronal); selenio (diabetes de Tipo 2)
- Estimación de las absorciones externas de la exposición
 - Reconstrucción de dosis o dosimetría revertida (ejemplos: triclosán, ftalatos)
- Comparación con datos de efectos sobre la salud (valores guía de exposición)
 - Directamente → plomo
 - Indirectamente (dosimetría prospectiva) → selenio; cobalto



Incertidumbres y limitaciones del uso de datos de biovigilancia de seres humanos para realizar evaluaciones de riesgos

- No todas las sustancias químicas son objeto de vigilancia (por ejemplo, hay problemas con las técnicas de muestreo).
- La presencia una sustancia química no significa necesariamente que ocasionará un efecto adverso para la salud.
- La ausencia de una sustancia química no significa que no haya tenido lugar una exposición a dicha sustancia.
- Los datos de biovigilancia de seres humanos obtenidos mediante encuestas nacionales no pueden determinar por sí solos la fuente o la vía de exposición.
- Pertinencia y significado de la exposición ocupacional para otras poblaciones.
- Conocimiento de la farmacocinética y las características del biomarcador como medición o valor representativo de la exposición externa de interés.
- Los datos sobre peligros generalmente se basan en los niveles de absorción (mg/kg peso corporal/día) en comparación con la exposición interna. Para un análisis cuantitativo del riesgo, estos niveles deben estar vinculados.
- Existe incertidumbre vinculada con la presunción de un estado estable.
- Presunciones realizadas para convertir una muestra de orina puntual a cantidad excretada a lo largo de 24 horas.



Uso de datos de biovigilancia de seres humanos para realizar evaluaciones de riesgos

- Varias evaluaciones realizadas en el marco del Plan de Gestión de Productos Químicos han utilizado datos de vigilancia de seres humanos de manera cuantitativa para sacar conclusiones sobre el potencial de riesgo para la salud humana:
 - Éteres de difenilo polibromado (PBDE), hexabromociclododecano (HBCD), bisfenol A (se utilizan los datos sobre la leche materna para estimar la ingesta diaria en los infantes).
 - Ácido perfluorooctanoico (PFOA) y sulfato de perfluorooctano (PFOS) (comparación de los niveles en la sangre en canadienses, con niveles detectados en muestras serológicas en roedores provenientes de estudios toxicológicos).
 - Plomo (sangre total – comparación con los efectos sobre el desarrollo neurológico).
 - Cobalto (utilización de estudios biocinéticos modelo ya existentes para derivar las concentraciones equivalentes en la sangre correspondientes al **efecto crítico sobre la salud**).
 - Triclosán (muestra de orina puntual).
 - Selenio (sangre total).
 - Ftalatos (muestra de orina puntual).



Caracterización de la incertidumbre en las evaluaciones de riesgos para la salud efectuadas en el marco del Plan de Gestión de Productos Químicos

- Describir las fuentes de incertidumbre y su potencial repercusión sobre la conclusión
 - Extrapolación entre especies y al interior de especies (toxicoquinética/dinámicas)
 - Incertidumbre de las mediciones analíticas.
 - Índole o gravedad del efecto tóxico.
 - Tamaño y tipo de población que debe ser protegida (poblaciones sensibles y/o susceptibles).
 - Calidad de la información toxicológica.
 - Deficiencias de la base de datos.
 - Presunciones relacionadas con los modelos.
- Identificación de los datos faltantes y de los datos necesarios
 - Destaca las instancias en las que contar con datos adicionales puede contribuir a mejorar la precisión y la calidad de la decisión (reducción de la incertidumbre).
 - Iniciativas de Investigación y vigilancia puntuales; control y vigilancia.

