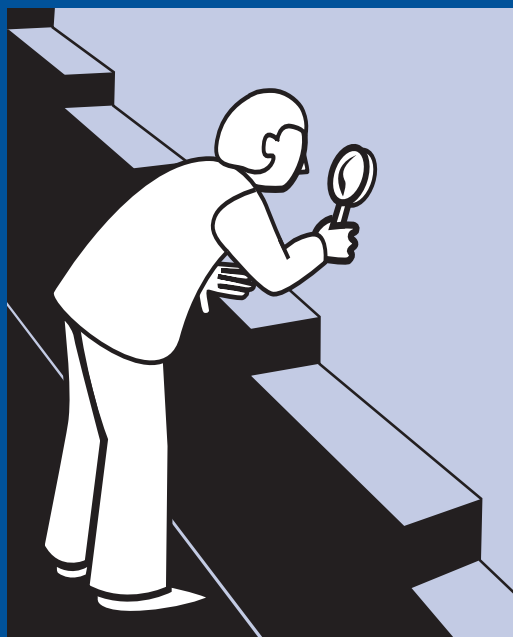


ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES



UMBRAL DE PREOCUPACIÓN TOXICOLÓGICA (TTC)

*UNA HERRAMIENTA PARA EVALUAR
SUSTANCIAS DE TOXICIDAD
DESCONOCIDA PRESENTES
EN LA DIETA A BAJOS NIVELES
DE CONCENTRACIÓN*



ACERCA DEL ILSI / ILSI EUROPE

El International Life Sciences Institute (Instituto Internacional de Ciencias de la Vida, ILSI) es una fundación sin ánimo de lucro que opera en todo el mundo. Fue creada en 1978 para mejorar el conocimiento sobre los aspectos científicos de la nutrición, la inocuidad de los alimentos, la toxicología, la evaluación de riesgos y el medio ambiente. Al agrupar a científicos procedentes del mundo académico, el gobierno, la industria y el sector público, el ILSI pretende ofrecer una perspectiva equilibrada que permita solucionar los problemas que más afectan al bienestar de la población general. Con sede central en Washington D.C., EE.UU. Filiales incluyen África del Norte, América del Norte, Andes del Norte, Andes del Sur, Argentina, Brasil, Corea, Europa, India, Japón, México, la Región del Golfo, Región del Sudeste Asiático, Sudáfrica, un punto focal en China, y el Instituto de Ciencias de la Salud y el Medio Ambiente (HESI). El ILSI está afiliado a la Organización Mundial de la Salud como organismo no gubernamental (ONG) y ha sido reconocido como entidad asesora especializada por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO).

ILSI Europe fue establecida en 1986 para identificar y evaluar los aspectos científicos referidos a los temas antes mencionados, por medio de simposios, talleres, grupos de expertos y publicaciones surgidas de esos encuentros. El objetivo es mejorar el conocimiento y resolver aspectos científicos relacionados con su campo de estudio. Se financia principalmente por las empresas que lo integran.

Esta publicación ha sido posible gracias al apoyo del Grupo de Expertos sobre Umbral de Preocupación Toxicológica (TTC) del ILSI Europe.

Miembros del Consejo Directivo del ILSI Europe

Dr. J. Boza Puerta, Coca-Cola Europe (BE)
Prof. M. Carruba, University of Milan (IT)
Mr. C. Davis, Kraft Foods (CH)
Prof. G. Eisenbrand, University of Kaiserslautern (DE)
Mr. R. Fletcher, Kellogg Europe (IE)
Prof. A. Grynberg, Université Paris Sud – INRA (FR)
Dr. I. Knudsen, Danish Institute for Food and Veterinary Research (DK)
Prof. M. Kovac, Permanent Representation of the Slovak Republic to FAO & WFP (SK)
Dr. G. Kozianowski, Südzucker/BENEOL Group (DE)
Prof. T. Mattila-Sandholm, Valio (FI)

Dr. G.W. Meijer, Unilever (NL)
Prof. em. G. Pascal, French National Institute for Agricultural Research – INRA (FR)
Dr. J. Stowell, Danisco (UK)
Prof. S. Strain, University of Ulster (UK)
Dr. G. Thompson, Groupe Danone, (FR)
Prof. V. Tutelyan, National Nutrition Institute (RU)
Prof. P. van Bladeren, Nestlé (CH)
Prof. G. Varela-Moreiras, University San Pablo-CEU of Madrid (ES)
Prof. em. Paul Walter, University of Basel (CH)
Dr. P. Weber, DSM Nutritional Products (CH)

Grupo de Expertos sobre Umbral de Preocupación Toxicológica (TTC) del ILSI Europe

Coca-Cola Europe
Dow Europe
DSM
Givaudan
Groupe Danone
L'Oréal
Nestlé
Unilever

UMBRAL DE PREOCUPACIÓN TOXICOLÓGICA (TTC)

*UNA HERRAMIENTA PARA EVALUAR SUSTANCIAS
DE TOXICIDAD DESCONOCIDA PRESENTES EN LA DIETA
A BAJOS NIVELES DE CONCENTRACIÓN*

por Susan Barlow

Traducido por Cristina Nerín y Cristina Cacho



ILSI Europe

© 2005 International Life Sciences Institute
Spanish translation © 2009 ILSI Europe

Esta publicación se puede reproducir con fines no comerciales sin modificaciones y en su integridad, sin permiso adicional de ILSI Europe. La reproducción parcial y el uso comercial están prohibidos sin permiso previo por escrito de ILSI Europe.

"A Global Partnership for a Safer, Healthier World.®" (una Sociedad Global para un Mundo más Seguro y Saludable), el logo con la imagen del microscopio sobre el globo terráqueo de International Life Sciences Institute (ILSI) el logo con la imagen del microscopio sobre el globo terráqueo de International Life Sciences Institute (ILSI), la señal de palabra "International Life Sciences Institute", así como el acrónimo "ILSI" son marcas registradas del International Life Sciences Institute y autorizados para su uso por ILSI Europe. El uso de nombres comerciales y fuentes comerciales en este documento es tan solo por propósito de identificación y no implica el respaldo de ILSI Europe. Adicionalmente, los puntos de vista expresados en él pertenecen a los autores individuales y/o a sus organizaciones, y no reflejan necesariamente los de ILSI Europe.

Para información adicional sobre el ILSI Europe, dirigirse a:

ILSI Europe a.i.s.b.l.
Avenue E. Mounier 83, Box 6
B-1200 Brussels
Belgium
Tel.: (+32) 2 771 00 14
Fax: (+32) 2 762 00 44
E-mail: info@ilsieurope.be
Website: <http://europe.ilsio.org>

Impreso en Bélgica

D/2009/10.996/13

ISBN 9789078637141

CONTENIDO

Presentación	1
Introducción	3
Alternativas a los ensayos de toxicidad y a la evaluación sanitaria de sustancias químicas	5
Decidir sobre el nivel más probable de preocupación	5
Decidir sobre si hay o no suficientes datos de toxicidad	5
Evaluación de la exposición	6
Uso de datos de toxicidad para evaluar el nivel de riesgo y seguridad de la ingesta	6
El concepto de Umbral de Preocupación Toxicológica (TTC): una enfoque genérico	9
Historia y evolución del concepto TTC	9
Propuesta para TTCs genéricos de acuerdo con la estructura química	12
Validación posterior y ajuste del concepto TTC	14
Árbol de decisión de ILSI	16
Cuestiones y limitaciones	21
Alergenicidad	21
Acumulación	21
Disrupción endocrina	21
Incertidumbres, limitaciones y fortalezas de las bases de datos	22
Evaluación de mezclas de sustancias químicas	24
Aplicación del TTC en subpoblaciones	24
Aplicaciones existentes del concepto TTC	25
Experiencia de la FDA	25
Experiencia de JEFCA	25
Uso por otras organizaciones	26
Resumen y conclusiones	27
Glosario	28
Para más información	31

Autor: Susan Barlow (UK)

Editor Científico: Erik Dybing, Norwegian Institute of Public Health (NO)

Evaluadores Científicos: Wolfgang Dekant, University of Würzburg (DE),

Philippe Verger, National Institute for Agricultural Research – INRA (FR)

Editor de la Monografía concisa: Ron Walker, University of Surrey (UK)

Traducción: Cristina Nerín, Universidad de Zaragoza (ES), *Colaboradora en la traducción:* Cristina Cacho, Zaragoza (ES)

Edición de la traducción: Manuel Domínguez Estévez, Centro de Investigación Nestlé (CH),

Pablo Fernández Escámez, Universidad Politécnica de Cartagena (ES)

PRESENTACIÓN

El hombre está expuesto a miles de sustancias químicas, ya sean naturales o artificiales. La dieta por ejemplo, contiene innumerables compuestos orgánicos de bajo peso molecular que a determinados niveles de ingesta, podrían presentar un riesgo para la salud. Son necesarios extensos estudios de toxicidad, utilizando muchos animales, para evaluar la seguridad de las sustancias químicas que se aplican en los alimentos o establecer si los contaminantes a los que los humanos están expuestos pueden causar algún daño.

El umbral de preocupación toxicológica (TTC) que se describe en esta Monografía es un principio que se refiere al establecimiento de un valor umbral de exposición humana genérico para grupos de sustancias químicas, por debajo del cual no debería haber riesgo para la salud humana. El concepto propone la identificación de tal valor para muchas sustancias químicas, incluyendo aquellas de toxicidad desconocida basándose en su estructura química. Evidentemente, establecer un TTC ampliamente aceptado beneficiaría a los consumidores, la industria y organismos reguladores. Por ejemplo, hay una preocupación creciente sobre el hecho de que los humanos están expuestos a diversas series de sustancias químicas y hay demanda para evaluar una gran cantidad de sustancias. Al mismo tiempo, existe una fuerte presión para reducir la experimentación animal y para obtener cada vez más datos a partir de experimentos *in vitro* e *in silico*. El empleo del principio TTC eliminaría la necesidad de ensayos extensos de toxicidad y evaluaciones de seguridad cuando la ingesta de una sustancia química estuviera por debajo de cierto nivel de preocupación, optimizaría la utilización de recursos, empleados en experimentos con animales y personas y en su lugar serían empleados en la evaluación de sustancias con gran potencial de presentar riesgo para la salud lo que contribuiría considerablemente a la reducción del uso de animales.

Además, el principio es aplicable en la evaluación de las sustancias químicas en sectores de riesgo para la salud distintos a la alimentación y por tanto podría desarrollarse posteriormente para asesorar sobre el riesgo ambiental. Por ejemplo, la aplicación del principio TTC podría extenderse también en otros campos, como la cosmética y los productos de consumo. En estos casos se deberían desarrollar metodologías apropiadas para permitir la extrapolación de las rutas de exposición y para evaluar la exposición combinada a través de varias rutas. Además, el principio TTC puede emplearse para indicar la necesidad de datos analíticos o toxicológicos (como se emplea por ejemplo en USA para los aditivos alimentarios indirectos) o para establecer prioridades entre las sustancias químicas con distintos niveles de “preocupación intrínseca”.

Además, puesto que el principio TTC se basa en evaluaciones de seguridad relativas a la ingesta diaria a lo largo de toda la vida, este planteamiento puede emplearse posteriormente para evaluar las impurezas presentes en compuestos, para contaminantes en general, y como aproximación científica para indicar concentraciones de sustancias químicas potencialmente aceptables que puedan estar presentes en la naturaleza, que podrían utilizarse en la aplicación del principio de precaución.

Un grupo de expertos del ‘International Life Sciences Institute’ (Instituto Internacional de Ciencias de la Vida, ILSI) ha examinado el principio TTC y su aplicabilidad a la evaluación de la seguridad alimentaria. Esta Monografía describe la historia y el desarrollo de este principio y su aplicación a las sustancias químicas a las que los seres humanos están expuestos en los alimentos a bajos niveles de concentración.

Robert Kroes
Universidad de Utrecht

INTRODUCCIÓN

¿Qué es el umbral de preocupación toxicológica (TTC)?

El umbral de preocupación toxicológica (TTC) es un concepto que se refiere al establecimiento de un valor umbral de exposición para todas las sustancias químicas, por debajo del cual no habría riesgo apreciable para la salud. La historia que sigue describe cómo y por qué se ha desarrollado este concepto, la base científica para los valores umbrales de exposición que se han derivado de él, dónde se está aplicando ahora el principio TTC y su valor para la comunidad científica y la sociedad.

El mundo de las sustancias químicas

Los humanos estamos expuestos a miles de sustancias químicas en nuestra vida diaria. Comercialmente se emplean unas 70.000 sustancias químicas y se han identificado más de 100.000 sustancias químicas naturales. La exposición puede ocurrir en el trabajo, a través del aire que respiramos, a través de los productos que el consumidor emplea en la casa y en el jardín, a través del agua que bebemos o usamos para el baño, la ducha o para nadar y a través de los alimentos que comemos.

Exposición a sustancias químicas en los alimentos

Algunas de las sustancias químicas a las que estamos expuestas vienen de nuestra dieta. Los componentes principales de los alimentos, como grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales, son todas sustancias químicas. Normalmente no hay motivo de preocupación, a no ser que algunas de ellas se tomen en exceso o en cantidades nutricionalmente inadecuadas.

Además, los alimentos procesados pueden contener aditivos químicos como conservantes, colorantes, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, o para dar otras funcionalidades, residuos de pesticidas que se usan en las cosechas y trazas de medicamentos veterinarios empleadas en la cría de animales. Las sustancias químicas que se usan como auxiliares de fabricación de alimentos, tales como lubricantes de máquinas o agentes antibacterianos en el agua de lavado de la ensalada, también pueden dejar residuos en los alimentos. Las sustancias químicas presentes en los materiales de envase y en los utensilios de cocina pueden migrar a los alimentos durante la manufactura, transporte, almacenamiento, calentamiento o cocinado de alimentos. Los alimentos pueden contener contaminantes de origen natural, como toxinas de los hongos, o metales de minerales naturales o de suelos, y contaminantes producidos por el hombre que se incorporan al medio ambiente, como bifenilos policlorados persistentes (PCB) y dioxinas. Finalmente, se pueden generar sustancias químicas indeseables durante el cocinado o el ahumado de los alimentos, como acrilamida en patatas fritas y café, o hidrocarburos poliaromáticos (PAH) del pescado y la carne ahumados o hechos en barbacoa.

¿Qué sabemos de estas sustancias químicas?

Para algunas sustancias químicas presentes en los alimentos, como aditivos, pesticidas y fármacos veterinarios, tenemos mucha información sobre sus propiedades químicas y toxicológicas y sobre los niveles de exposición que, con mucha probabilidad, son seguros para los seres humanos. De forma similar para vitaminas y minerales en los alimentos, hay información y experiencia sobre los niveles que son seguros para consumo humano.

4 Concise Monograph Series

La situación es diferente sin embargo, para muchas otras sustancias químicas encontradas en los alimentos, como las procedentes de la migración de los materiales de envase, sustancias aromatizantes, u otras utilizadas en el procesado, contaminantes no esperados y sustancias formadas como productos de reacción o productos de descomposición durante el procesado, calentamiento o cocinado. Para muchas de estas y para muchas sustancias químicas no alimentarias a las que los humanos podemos estar expuestos, con frecuencia tenemos poca o en algunos casos nula información sobre su toxicidad potencial. Además, las capacidades analíticas para la detección y cuantificación de las sustancias químicas en los alimentos se están mejorando continuamente, de tal forma que hoy en día se pueden identificar pequeñas trazas de una enorme serie de sustancias químicas. Los científicos, la administración, las autoridades sanitarias y la industria están aunando esfuerzos para ensayar sustancias químicas a las que se sabe que estamos expuestos, de acuerdo con las prioridades acordadas (consensuadas), pero esto lleva tiempo y recursos considerables. Está claro que no es posible ensayar todas las sustancias químicas conocidas y muy probablemente sea innecesario someter a todas y cada una de las sustancias químicas a estudios extensivos sobre los efectos tóxicos.

¿Qué cantidad de una sustancia resulta tóxica ?

A menudo se emplea la exposición como uno de los aspectos a tener en cuenta cuando se establecen prioridades de ensayo. Esto es debido a que la aparición de efectos adversos o dañinos se relaciona con la magnitud, frecuencia y duración de la exposición a una sustancia química. En el laboratorio, los científicos observan que incluso para los efectos más tóxicos, hay una dosis de exposición y un umbral, por debajo del cual no se observan efectos adversos. Si se pudiera determinar un umbral general, o varios umbrales, para el mundo de las sustancias químicas, por debajo del cual

la exposición no tuviera ningún problema para los seres humanos, podría ser una herramienta útil, entre otras, para decidir la necesidad de realizar los tests de toxicidad. Este concepto es el que se denomina “Umbral de Preocupación Toxicológica” (TTC).

¿Cómo debería usarse el TTC?

El concepto de TTC puede ser particularmente útil, por ejemplo, cuando se descubre la presencia de un nuevo contaminante en los alimentos, para el cual no hay información toxicológica. Podría ser también útil para establecer prioridades de ensayo entre la larga lista de grupos de sustancias con funcionalidades similares a las que la exposición generalmente es muy baja, como por ejemplo aromatizantes y sustancias empleadas en los materiales de envase para alimentos.

El empleo de dicha herramienta podría tener beneficios, no sólo para la industria y autoridades reguladoras, sino también para los consumidores, porque permitiría que los recursos limitados que existen a nivel mundial para realizar los ensayos de toxicidad, se centraran en las sustancias químicas que representan una amenaza real para la salud humana. Eliminando la necesidad de los ensayos de toxicidad innecesarios, se reduciría el número de animales empleados para ello en los ensayos de laboratorio, lo cual sería bienvenido tanto para los científicos implicados como para la sociedad en general.

ALTERNATIVAS A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD Y A LA EVALUACIÓN SANITARIA DE SUSTANCIAS QUÍMICAS

Decidir sobre el nivel más probable de preocupación

El presente sistema para evaluación sanitaria de sustancias químicas se basa ampliamente en el planteamiento “caso por caso”. Primero los científicos reúnen toda la información que poseen sobre una sustancia química y hacen un juicio sobre el nivel más probable de preocupación. Al principio, la información disponible puede limitarse al conocimiento de la estructura química, dónde se encuentra y qué grado de exposición humana puede anticiparse. Para algunas sustancias químicas podría haber también información limitada sobre su toxicidad, pero ésta a menudo está lejos de ser completa. En esta situación, debe tomarse una decisión sobre la necesidad de

generar más datos sobre la toxicidad o la exposición. Es en este punto donde el concepto TTC resulta útil (ver más adelante).

Decidir sobre si hay o no suficientes datos de toxicidad

Idealmente, para la evaluación completa de los riesgos de una sustancia química para la salud humana, se requieren los resultados de una serie de ensayos de toxicidad realizados en el laboratorio (ver cuadro 1). Estos ensayos deberían revelar cualquier efecto adverso sobre la estructura y función de las células, órganos, tejidos y fluidos en el organismo que resulten de la exposición a corto o a largo plazo. Las franjas de edad cubiertas en los ensayos deberían incluir la edad adulta, el embarazo, sino también la infancia y la adolescencia. Los ensayos incluirían normalmente no sólo la investigación de cualquier efecto sobre los distintos órganos y sistemas del organismo, sino también sobre la fertilidad en hombres y mujeres, la reproducción, el desarrollo del embrión y el feto y el crecimiento postnatal y su desarrollo. Si durante estos ensayos se revelan efectos sobre sistemas particulares en el

CUADRO 1

Tipo de ensayo de toxicidad de laboratorio	Lo que puede revelar
Toxicidad Sub-crónica	Efectos adversos sobre la estructura y función en cualquier parte del cuerpo después de haber estado expuesto de forma repetida diariamente hasta el 10% del tiempo de vida
Toxicidad crónica	Efectos adversos sobre la estructura y función en cualquier parte del cuerpo después de haber estado expuesto de forma repetida diariamente una parte sustancial de la vida
Carcinogenicidad	Cáncer
Genotoxicidad	Daños en el interior de las células del material genético heredado (ADN)
Toxicidad Reproductora	Efectos adversos en la fertilidad y en la reproducción
Toxicidad en el Desarrollo	Efectos adversos en el embrión y en el feto
Immunotoxicidad	Efectos adversos sobre la estructura y función del sistema inmunológico o en reacción con el reto inmune
Neurotoxicidad	Efectos adversos sobre la estructura y función del sistema nervioso y el comportamiento

6 Concise Monograph Series

organismo, como el sistema inmunológico o el sistema nervioso, pueden necesitarse ensayos adicionales. Cualquier conocimiento sobre los efectos de sustancias químicas sobre los humanos es particularmente válido, pero para muchas sustancias químicas, esta información no está disponible.

(Para más información sobre los métodos de ensayo de toxicidad, véase la Monografía Concisa de ILSI Europa sobre Ingesta Aceptable en la Dieta)

Si los datos disponibles cubren todos o la mayoría de los tipos de ensayos, puede llevarse a cabo una amplia evaluación de seguridad. Si una parte no crítica de la información no está disponible, los que están haciendo la evaluación de seguridad pueden usar su juicio científico para llenar los datos que faltan. Si los datos que faltan se consideran críticos para la evaluación de seguridad, deben hacerse más ensayos.

Evaluación de la exposición

En una primera etapa de la evaluación de seguridad de una sustancia química, debe considerarse si se dispone de suficiente información sobre la cantidad de sustancia presente en los alimentos, qué alimentos pueden contenerla, qué alimentos relevantes se consumen en la dieta diaria, qué sector de la población puede estar más expuesto y a qué nivel. También puede necesitarse considerar otras rutas de exposición distintas a la dieta para estas sustancias químicas. Si la sustancia en cuestión no es detectable en los alimentos debe plantearse si el límite de detección analítico es suficientemente bajo para permitir detectar concentraciones que tengan relevancia desde el punto de vista toxicológico. Si los datos disponibles son insuficientes para permitir una buena estimación de la exposición puede ser necesario realizar más análisis en los alimentos o generar más información sobre el consumo de los alimentos. La generación de esos datos puede ser compleja y costosa. Por esta razón, la evaluación de la exposición debería ser un procedimiento por etapas en el que cada fase contribuye a la reducción de incertidumbre. El proceso puede detenerse cuando la exposición estimada esté por debajo del nivel de preocupación toxicológica.

Uso de datos de toxicidad para evaluar el nivel de riesgo y seguridad de la ingesta

Niveles con efecto y niveles sin efecto

Los estudios toxicológicos en animales se llevan a cabo generalmente empleando diferentes dosis que cubren un amplio rango de exposición. Para evaluar las sustancias químicas en los alimentos la ruta preferida es la administración oral. En general, para cualquier estudio, los resultados deberían mostrar efectos adversos o peligrosos a dosis altas y ausencia de dichos efectos a dosis bajas. Si la sustancia es tóxica, el estudio identificará la dosis o las dosis a las que se observan efectos, conocidas como Nivel de Efecto (EL). La naturaleza y severidad de los efectos observados variará, dependiendo del tipo de ensayo, la especie animal y la duración de la exposición. Normalmente el estudio identificará la dosis máxima a la que no se observan efectos, y esta se denomina Nivel sin Efecto Observado (NOEL). Por tanto, a partir de varios estudios diferentes de toxicidad para una misma sustancia debe haber varios niveles NOEL y como regla general, la evaluación del riesgo deberá centrarse en el estudio más sensible y relevante que muestre el menor NOEL. A veces se emplea el término Nivel sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) en lugar del NOEL para distinguir entre un efecto adverso y otro que no lo es necesariamente. En esta Monografía se usa el término NOEL y debería interpretarse como sinónimo de NOAEL.

Los resultados de los estudios de toxicidad pueden usarse de dos formas diferentes:

1. Para predecir niveles seguros de exposición humana
2. Para predecir niveles de exposición potencialmente peligrosos y la naturaleza más probable de los efectos peligrosos.

Establecimiento de una Ingesta Diaria Aceptable (ADI)

En el primer caso, los resultados de los estudios de toxicidad pueden usarse para predecir la cantidad máxima de una

sustancia química que puede ser ingerida en la dieta diaria y que no representa ningún tipo de riesgo. Para las sustancias químicas esto se expresa con frecuencia como Ingesta Diaria Aceptable (ADI) o Ingesta Diaria Tolerable (TDI). El término ADI se usa generalmente para sustancias intencionadamente añadidas a los alimentos, mientras que TDI se emplea para las sustancias que aparecen en los alimentos pero que no han sido intencionadamente añadidas. ADI o TDI se definen como la cantidad de una sustancia química, expresada por kilo peso corporal, que una persona puede ingerir en la dieta diaria durante toda su vida sin riesgo apreciable para la salud.

En general el ADI o TDI se calculan dividiendo el menor de los varios valores NOEL revelado por los ensayos de toxicidad por un factor, normalmente 100, conocido como un factor de seguridad o de incertidumbre.

$$\text{ADI/TDI} = \frac{\text{NOEL}}{\text{Factor de seguridad o de incertidumbre}}$$

La incorporación de un factor de seguridad o de incertidumbre da un margen adicional de seguridad para contar con la posibilidad de que los humanos pueden ser más sensibles que los animales y que entre los humanos algunos pueden ser más sensibles que otros. Por tanto, aunque se considere que los ensayos de toxicidad realizados en animales de laboratorio predicen los efectos más probables en los humanos, se sabe que hay variaciones entre las especies y dentro de una especie, incluyendo los humanos, en la forma en la que se absorben las sustancias químicas, se metabolizan y se excretan en el organismo (toxicodinámica). El NOEL se divide por tanto por un factor de seguridad o incertidumbre para permitir estas posibilidades. En consecuencia, un ADI o TDI se sitúa en el lado de la seguridad, produciendo una estimación conservadora de la ingesta de una sustancia química que con toda probabilidad está fuera de riesgo para los humanos.

(Para más detalles de la derivación del ADI y el tratamiento de la incertidumbre, véase la Monografía Concisa de ILSI Europa sobre la Ingesta Diaria en la Dieta)

Predicción de efectos adversos

En el segundo caso, los resultados de los estudios de toxicidad pueden usarse para predecir la naturaleza de los efectos adversos que pueden ocurrir en los humanos y a qué nivel de exposición pueden ocurrir estos efectos adversos. La mayoría de los tipos de efectos adversos de una sustancia química concreta sólo ocurren por encima de una determinada dosis, pero la magnitud de esta dosis puede variar dependiendo de las especies y de la duración de la exposición. Como en el caso anterior de predicción de ingestas que son con toda probabilidad seguras, cuando se usan datos de animales de laboratorio para predecir un nivel potencialmente peligroso de ingesta para una sustancia química en humanos, debe tenerse en cuenta la variabilidad entre las especies y dentro de una misma especie.

(Para más detalles sobre cómo se pueden evaluar los riesgos de la ingesta que excede el ADI, véase la Serie de Informes ILSI sobre el Significado de los excesos de Ingesta sobre el valor de la Ingesta Diaria Aceptable (ADI))

¿Todos los efectos tóxicos tienen un umbral?

Para la mayoría de los efectos tóxicos causados por una sustancia química concreta hay un umbral de exposición por debajo del cual no ocurren dichos efectos. A bajas exposiciones, el organismo normalmente puede tolerar algunas distorsiones de sus funciones bioquímicas y fisiológicas sin mostrar ningún signo o síntoma de enfermedad. El organismo también posee mecanismos para eliminar rápidamente sustancias químicas vía metabolismo y excreción y para reparar las células y los tejidos dañados. Sin embargo, hay algunos tipos particulares de efectos tóxicos que pueden desencadenarse por exposición a cantidades muy pequeñas de una sustancia química y que pueden dar como resultado una enfermedad o daño irreversible a largo plazo. Estos efectos están relacionados con el daño al material genético heredado en las células (ADN y cromosomas) y los cánceres causados por daños en el ADN. Estos efectos son conocidos como genotóxicos y cancerígenos.

Efectos genotóxicos y cancerígenos

Los efectos genotóxicos pueden detectarse con ensayos *in vitro*, como la exposición de bacterias a sustancias químicas (por ejemplo el test de Ames) o exponiendo células aisladas de animales a la sustancia química. Si se detectan efectos genotóxicos *in vitro*, pueden realizarse posteriormente ensayos en animales vivos para ver si los efectos dañinos observados *in vitro* en los cromosomas y el ADN podrían causar verdaderamente daño en el organismo. El daño en el ADN es un acontecimiento diario (desde la división de la célula, la exposición a los rayos ultravioleta o la exposición interna a especies de oxígeno reactivas) de forma que existen mecanismos fisiológicos de reparación y cada día se llevan a cabo con éxitos millones de reparaciones. Sin embargo, estudios sobre sustancias químicas genotóxicas ofrecen fuerte evidencia de que el daño al ADN puede ocurrir a dosis muy bajas, sin un umbral aparente, y que el daño se incrementa con la dosis. Por ello, las sustancias químicas se describen como positivas (causa daño) o negativas (no causan daño) desde el punto de vista de genotoxicidad. De momento no es posible definir niveles sin efecto para sustancias químicas genotóxicas. Daños no reparados en los cromosomas o el ADN pueden tener dos consecuencias graves; pueden causar su crecimiento y división sin control (cáncer) o, en el caso de las células germinales (ovocitos y espermatozoides), pueden causar mutaciones que pueden pasar a sus descendientes. Sin embargo, es importante destacar que debido a los mecanismos de reparación, el daño al ADN no resulta necesariamente en una mutación o cáncer y que también se podrían establecer umbrales para las sustancias genotóxicas.

Los efectos carcinogénicos se investigan exponiendo a animales, normalmente ratas y ratones, desde jóvenes hasta el final de su vida adulta, a dosis diarias de una sustancia química y examinando histológicamente el número y tipo de tumores que desarrollan. A pesar de que un estudio de laboratorio en animales sobre el cáncer puede mostrar una dosis en la que no hay crecimiento de tumores, es prudente, si la causa del cáncer puede asociarse a un mecanismo de acción genotóxico, asumir que no hay valor umbral para el efecto tóxico y que la exposición a cualquier cantidad, aunque sea pequeña o

transitoria, podría tener un efecto dañino a largo plazo. Esta presunción se hace porque los experimentos en animales no pueden, por razones logísticas, utilizar un número suficientemente amplio de animales para detectar pequeños incrementos en cánceres a dosis muy bajas y por tanto excluir la posibilidad de que ocurra un error.

Por tanto, no es posible establecer un ADI o TDI usando la opción del factor de seguridad NOEL para sustancias químicas que se han mostrado genotóxicas, o genotóxicas y cancerígenas en estudios en animales. Sin embargo, debería destacarse que el cáncer también puede ser provocado por mecanismos de acción no genotóxica para los cuales pueden establecerse valores umbral. Para las sustancias químicas que actúan de esta manera, se puede establecer un valor de ADI o TDI.

Predicción del riesgo de cáncer

Para sustancias químicas con mecanismos de acción genotóxica, se pueden emplear diferentes opciones para evaluar el riesgo de cáncer a las exposiciones más probables en humanos. Normalmente, esto implica hacer estimaciones del riesgo a bajas o muy bajas exposiciones. Las opciones tomadas generalmente implican el uso de la curva dosis-respuesta obtenida en un test de carcinogenicidad animal. Esta curva relaciona la incidencia del cáncer a varias dosis de una sustancia química suministrada diariamente a los animales a lo largo de su vida. Como normalmente las dosis que se emplean en los experimentos son altas respecto a la exposición humana más probable, se puede estimar el riesgo para baja exposición extrapolando el valor en la curva dosis-respuesta hasta un punto por debajo del rango de dosis empleadas en el experimento. Pueden aplicarse varios modelos matemáticos a la curva dosis-respuesta para hacer dicha estimación del riesgo a dosis bajas. En general, los modelos matemáticos se consideran muy conservadores y por tanto dan estimaciones del riesgo que no sólo son erróneas desde el punto de vista de seguridad sino que pueden sobreestimar considerablemente el riesgo probable en humanos. Pueden utilizarse para obtener una estimación de la exposición asociada a un nivel particular de riesgo, o bien del riesgo asociado a un nivel particular de

exposición. Los gestores de riesgo pueden disponer entonces de opciones sobre lo que considerarían como dosis aceptable o virtualmente segura (por ejemplo dosis que resultaría en una incidencia prevista de cáncer de 1 en un millón de personas expuestas durante toda su vida a una dosis determinada).

Debido a las limitaciones inherentes en los experimentos de carcinogénesis en animales y de los modelos matemáticos empleados, algunos evaluadores y gestores de riesgo no consideran la opción descrita como una forma adecuada de estimar el riesgo en humanos. Si se tiene en cuenta este punto de vista y se muestra una sustancia química como genotóxica y causante de cáncer en animales, los gestores de riesgo pueden decidir que la exposición humana a dicha sustancia debería ser tan baja como sea razonablemente practicable (ALARP) o alcanzable (ALARA). Entonces, se tienen que tomar las medidas de gestión de riesgo para reducir o eliminar la exposición humana. Es evidente que los niveles establecidos con esta base pueden implicar diferentes riesgos para sustancias de diferentes potencialidades.

¿Están permitidas las sustancias genotóxicas en alimentos?

En el caso de los alimentos, las sustancias químicas no se autorizan para ser añadidas deliberadamente a los alimentos (aditivos), o para su uso en cosechas (pesticidas) o en la cría de animales usados para alimentación humana (drogas veterinarias), si se han mostrado como genotóxicas o cancerígenas, cuando se ensayan *in vivo*. Sin embargo, pueden aparecer otras muchas sustancias químicas naturales y sintéticas como contaminantes en los alimentos y algunas de ellas son conocidas como genotóxicas. El TTC puede ser también útil para evaluar este tipo de sustancias (véase más adelante, Etapa 4 del árbol de decisión)

EL CONCEPTO DE UMBRAL DE PREOCUPACIÓN TOXICOLÓGICA (TTC): UN ENFOQUE GENÉRICO

Historia y evolución del concepto TTC

El concepto TTC ha evolucionado a través de una larga historia de trabajos de científicos pertenecientes a agencias regulatorias, universidades y otros centros, para desarrollar enfoques genéricos para evaluar la seguridad de grandes grupos de sustancias químicas o de sustancias químicas individuales de toxicidad desconocida.

Los motivos principales que han impulsado estos esfuerzos han sido:

- La continua mejora de capacidades analíticas que permiten identificar cada vez más sustancias químicas en alimentos a concentraciones cada vez menores,
- La premisa ampliamente consensuada de que la exposición a cantidades muy bajas de sustancias químicas normalmente no produce daño,
- La consideración de que el tiempo y atención dedicados a una sustancia química particular debería ser proporcional al riesgo que conlleva para la salud,
- Los recursos toxicológicos limitados, tanto en capacidad para ensayos toxicológicos como para su evaluación,
- El deseo de minimizar el uso de animales,
- Y la capacidad de analizar amplias series de datos de toxicidad existentes para hacer predicciones sobre el comportamiento de otras sustancias relacionadas estructuralmente.

La aproximación de Frawley's

Uno de los primeros esfuerzos fue en relación con los materiales de envase para alimentos y fue publicado en 1967. A partir de la premisa de que debería haber algunos usos de materiales de envase alimentario que no implicaran ningún riesgo para el consumidor, estableció

CUADRO 2

Clasificación según Frawley de 220 sustancias

Distribución de NOELs (mg/kg en la dieta)	Número de sustancias (220)*	Metales pesados y pesticidas (88)
<1	5	5
<10	19	19
<100	40	39
<1000	101	72
<10000	151	86

* Para 69 sustancias el NOEL fue mayor de 10000 mg/kg en la dieta. 151 + 69 = 220.

una dosis que consideró que no ejercería ningún daño. Analizó una amplia serie de estudios de toxicidad crónica, de 2 años de duración, en 220 sustancias químicas diferentes suministradas a través de la dieta. Esto representaba cerca del 90% de todos los estudios de toxicidad crónica disponibles en ese momento. Las sustancias químicas fueron aditivos para alimentos, incluyendo colorantes, sustancias químicas industriales, sustancias encontradas en productos de consumo incluyendo los cosméticos, sustancias usadas en materiales de envase para alimentos, pesticidas y metales pesados. Frawley las agrupó en 5 categorías, de acuerdo con la dosis a la que no se observaban efectos toxicológicos (NOELs, Cuadro 2).

La mayoría de las sustancias (180/220) tenían valores NOEL mayores de 100 mg/kg en la dieta en exposición crónica. Sólo 19 tenían valores NOEL por debajo de 10 mg/kg en la dieta, siendo todas ellas pesticidas o metales pesados. Las 5 sustancias con NOELs por debajo de 1 mg/kg en la dieta eran todas pesticidas bien conocidos por acumularse en el organismo o bien porque a bajas dosis afectan al funcionamiento del sistema nervioso. A partir de este análisis, Frawley propuso que las sustancias

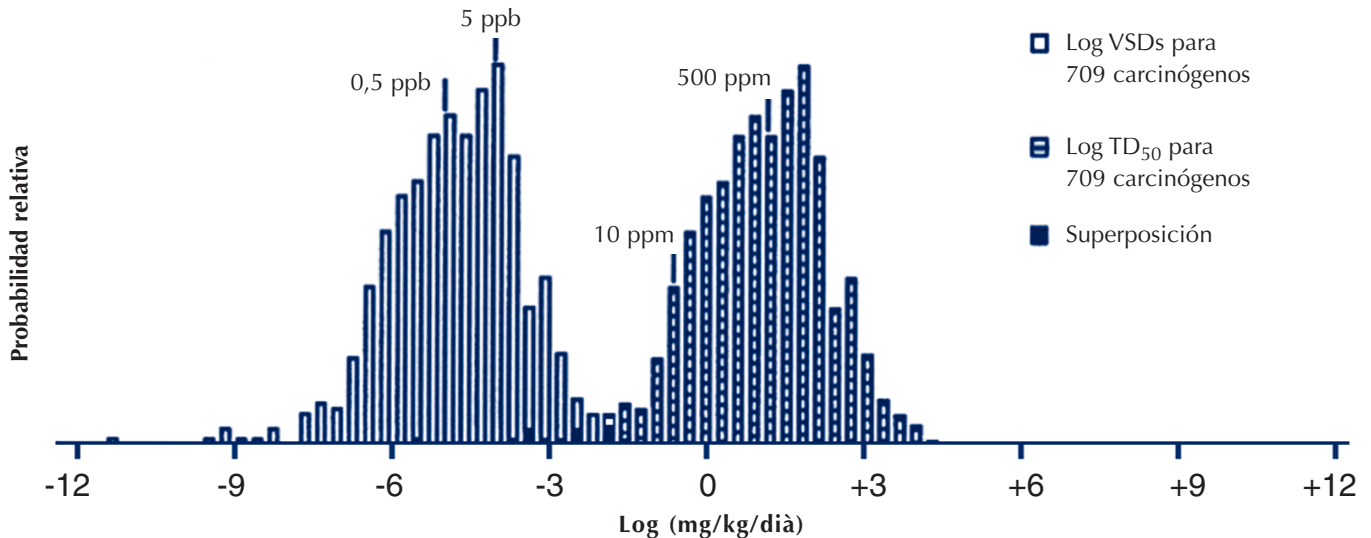
presentes en los materiales de envase alimentario, (muchas de las cuales no se habían ensayado hasta entonces y eran de toxicidad desconocida), debería seleccionarse el nivel de 10 mg/kg en la dieta, ya que muy pocas sustancias y sólo aquellas de un tipo que no se iban a emplear en materiales de envase para alimentos, mostraron toxicidad en animales por debajo de este nivel. Debería aplicarse un margen de seguridad de 100 veces a este nivel, dando un valor de 0,1 mg/kg en la dieta humana. Esta fue la concentración en la dieta para cualquier sustancia presente en los materiales de envase para alimentos que consideró que se podrían consumir de forma segura. Equivaldría a una ingesta de 150 µg por persona y día, asumiendo una ingesta de 1,5 kg de dieta sólida.

Umbral de Regulación de la FDA

El siguiente desarrollo fundamental fue la introducción de una política de “Umbral de Regulación” para materiales en contacto con alimentos en la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos en 1995. Se emplea el término “Umbral de Regulación” más que “Umbral de Preocupación Toxicológica”, pero la política está basada en el principio TTC. La política se desarrolló a lo largo de 10 años, como consecuencia de un principio largamente establecido de la ley, “*de minimis non curat lex*”, que quiere decir que la ley no se preocupa de cosas triviales. Para la FDA esto significa que la agencia debería centrar sus limitados recursos en temas de preocupación tangible más que en aquellos sin importancia. De acuerdo con ello, la agencia desarrolló un procedimiento para establecer un umbral, que protegiera frente a todos los tipos de toxicidad incluyendo la carcinogénesis, para aplicación en la regulación de envase alimentario. Si la exposición a una sustancia individual fuera menor que el umbral, los consumidores estarían protegidos con certeza razonable de no sufrir daño.

Este procedimiento estaba basado en el análisis de Gold y colaboradores sobre cerca de 500 sustancias carcinogénicas ensayadas en animales expuestos durante toda su vida, conocido como la base de datos de potencia carcinogénica. En la base de datos, la potencia de cada

FIGURA 1
Distribución de TD₅₀ para sustancias cancerígenas y extrapolación del riesgo de 1 en un millón



VSD: Virtually Safe Dose (dosis virtualmente segura)

Copia de *Food and Chemical Toxicology* Vol 37. Cheeseman MA, Machuga EJ and Bailey AB, A tiered approach to threshold of regulation, pp387-412, Copyright 1999, con permiso de Elsevier.

sustancia se expresaba en términos de la dosis que causa cáncer en el 50% de los animales (la dosis tumoral 50 o TD₅₀). Las potencias se representaron en un diagrama de distribución y entonces, desplazando la curva a la izquierda, se transformaron en distribución de exposiciones calculadas para representar un riesgo estimado de desarrollar cáncer a lo largo de toda la vida de uno en un millón (véase Figura 1).

Por tanto, la distribución de potencias cancerígenas podría usarse para obtener una estimación de la concentración de las sustancias más cancerígenas en la dieta que podría dar lugar a un riesgo de cáncer a lo largo de la vida menor de uno entre un millón de individuos, asumiendo que los riesgos observados en animales fueran representativos de los riesgos en humanos. Tal concentración se estimó en 0,5 µg/kg en la dieta. Este

valor es el que se usa como base de la política de Umbral de Regulación. A partir de él, se obtuvo un nivel de exposición humana diario de 1,5 µg/persona, asumiendo que una persona consume diariamente 1500 g de alimentos y 1500 g de líquidos y que las sustancias se distribuyen obviamente en la dieta total.

Posteriormente la base de datos de potencia cancerígena se alargó hasta 700 sustancias (Gold y colaboradores 1995) pero esto no alteró la distribución de los riesgos calculados. Basado en este análisis, el consumidor todavía estaría protegido ante cualquier sustancia no ensayada a la que se aplicase el Umbral de Regulación, incluso si ésta fuese cancerígena. Puesto que otros efectos tóxicos diferentes al cáncer normalmente ocurren a exposiciones mucho más altas, los consumidores estarían protegidos automáticamente también frente a estos otros efectos.

Puede verse que este planteamiento contiene elementos de juicio tanto científicos como de gestión de riesgos. El concepto de Umbral de Regulación significa que los productores pueden solicitar una exención de regulación para cualquier sustancia que provenga de los materiales de envase alimentario que se estimara que pudiera estar presente en la dieta a niveles que no excedieran los 0,5 µg/kg. Si la FDA está de acuerdo en que se cumplen las condiciones para la exención, no se tienen que realizar los ensayos toxicológicos para dicha sustancia ni la agencia tendrá que realizar la evaluación normal de seguridad previa a su salida al mercado.

Propuesta de TTCs genéricos de acuerdo con la estructura química

Análisis de estructuras químicas

Munro y colaboradores en 1996 desarrollaron el concepto de umbrales genéricos analizando los efectos de sustancias tóxicas, no cancerígenas, de acuerdo con su estructura química. Las sustancias se dividieron en tres clases estructurales, basadas en un “árbol de decisión” desarrollado antes por Cramer y colaboradores. Las tres clases se muestran en el Cuadro 3.

La base de datos de toxicidad

Con los resultados de los ensayos de toxicidad oral en ratas y conejos con 613 sustancias con un amplio rango de estructuras y usos, se construyó una base de datos. Los ensayos incluían estudios de toxicidad subcrónicos, crónicos, de reproducción y de desarrollo. A partir de ellos se seleccionaron los valores NOEL más conservadores para cada sustancia, basado en las especies más sensibles, sexo y efecto tóxico. Los 613 valores NOEL se representaron gráficamente en tres grupos, según la clase estructural (ver Figura 2).

CUADRO 3

Clases estructurales de sustancias dentro del concepto TTC

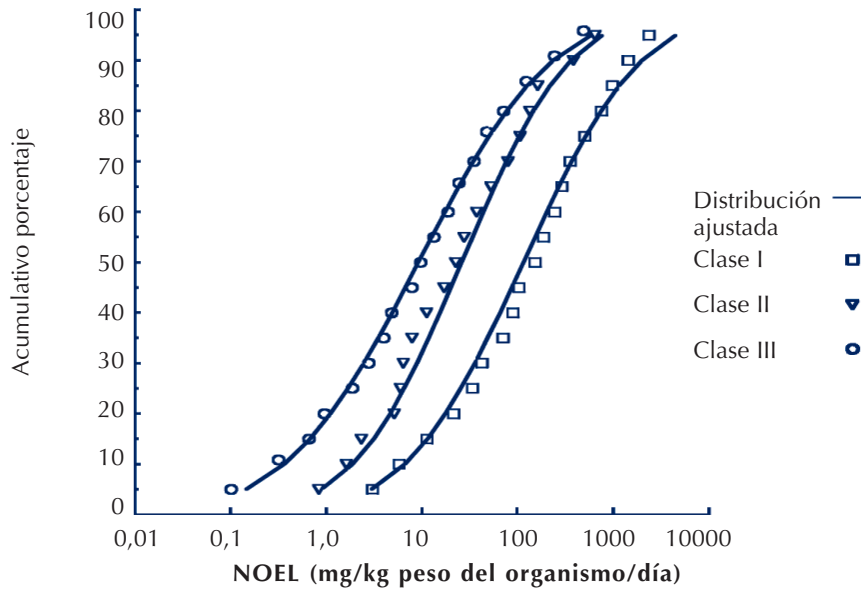
- | | |
|------------------|--|
| Clase I | Sustancias con estructuras químicas simples y para las que existen modos eficientes de metabolismo, lo que sugiere una toxicidad oral de menor orden. |
| Clase II | Sustancias que poseen estructuras que son menos inocuas que las sustancias de la clase I, pero que no contiene características estructurales que sugieran toxicidad como las sustancias de la clase III. |
| Clase III | Sustancias con estructuras químicas que no permiten una fuerte presunción inicial de seguridad o que incluso pueden sugerir toxicidad significativa o tener grupos funcionales reactivos. |

Umbrales de exposición humana

Para cada una de las tres distribuciones de valores NOEL, se seleccionó el valor que coincidía con el punto de la distribución en el que el 5% de las sustancias tenían valores NOEL menores y el del 95% de los que tenían valores NOEL mayores (quinto percentil NOEL). El quinto percentil NOEL menor se dividió entonces por un factor de 100 para asegurar márgenes de seguridad adecuados. Esto proporcionó tres valores denominados “umbrales de exposición humana”, uno para cada clase estructural de sustancia, que se muestra en el Cuadro 4. Estos umbrales de exposición humana se denominan TTCs.

Según este esquema, se puede seleccionar un umbral para una sustancia de estructura conocida pero de toxicidad desconocida: si la exposición humana está por debajo del umbral relevante de preocupación para esa clase estructural, puede asumirse con confianza razonable que la probabilidad de cualquier riesgo para la salud humana es baja. Trabajos posteriores incrementaron el número de sustancias de 613 a 900 pero esto no alteró las distribuciones

FIGURA 2



Copia de *Food and Chemical Toxicology* Vol 34. Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG; Correlation of a structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern, pp 829-867, Copyright 1996, con permiso de Elsevier.

CUADRO 4

TTCs genéricos: obtenidos de los umbrales de exposición humana a partir de los datos de toxicidad

Clase estructural	Quinto percentil NOEL (mg/kg de peso del organismo/día)	Umbral de exposición humana (mg/person/día)*
I	3,0	1,8
II	0,91	0,54
III	0,15	0,09

* El umbral de exposición humana se calculó multiplicando el quinto percentil NOEL por 60 (asumiendo un peso del individuo de 60 kg) y dividiendo por un factor de seguridad de 100.

acumuladas de valores NOEL, reforzando la validez del empleo de la base de datos para obtener umbrales preocupación toxicológica TTC.

Comparación con el Umbral de Regulación

Munro y colaboradores resaltaron que se pretendían aplicar los umbrales de exposición humana sólo a las sustancias con estructuras químicas definidas para las que no hay evidencia de carcinogénesis genotóxica y en las que no hay alertas estructurales de genotoxicidad. Una alerta estructural es una característica de una estructura química, como un grupo epóxido, que es conocido por tener una predisposición para dañar el ADN. Comparando estos umbrales de exposición humana, comprendidos entre 90 y 1800 µg/día, obtenidos a partir de los datos de efectos no cancerígenos, con la cifra de 1,5 µg/día del Umbral de regulación de FDA, basado en efectos cancerígenos, puede verse que los umbrales para efectos no cancerígenos son mayores al menos en un orden de magnitud. Esto está de acuerdo con lo que podría esperarse de nuestro conocimiento sobre los mecanismos de varios efectos tóxicos y las dosis que los inducen, por ejemplo es biológicamente plausible que algunas sustancias cancerígenas induzcan tumores a exposiciones más bajas que las necesarias para inducir otros efectos tóxicos.

Validación posterior y ajuste del concepto TTC

Una propuesta gradual para el Umbral de Regulación

Posteriores trabajos de la FDA han proporcionado el soporte para el empleo de umbrales mayores de 1,5 µg/día para las sustancias cancerígenas menos potentes. Cheeseman y colaboradores usaron la base de datos de potencia cancerígena ampliada a 700 sustancias, junto con los datos de toxicidad a corto plazo y los resultados de ensayos de genotoxicidad y alertas estructurales, para identificar subseries potentes y no potentes. Este trabajo confirmó la validez de 1,5 µg/día como umbral adecuado

para la mayoría de las sustancias cancerígenas, pero también propuso que podría justificarse un umbral de regulación gradual. El examen de la base de datos ampliada les permitió concluir que un umbral de 4-5 µg/kg en la dieta podría ser apropiado para sustancias sin alertas estructurales si los ensayos de genotoxicidad con ellas fueran negativos. Las dos excepciones a esto fueron el N-nitroso y los compuestos relacionados con la bencidina que son cancerígenos más potentes. Si las sustancias no tuvieran alertas estructurales, sus ensayos de genotoxicidad fueran negativos y tuvieran toxicidad aguda (LD₅₀) superior a 1000 mg/kg de peso del organismo, sería posible un umbral de regulación de 10-15 µg/kg. Este procedimiento gradual o escalonado no ha sido adoptado todavía por la FDA.

Cheesman y colaboradores también volvieron a examinar la premisa subrayada de la política del Umbral de Regulación de que los efectos cancerígenos ocurren generalmente a menores concentraciones que otros efectos tóxicos. Analizaron la información de una base de datos (el Registro de Efectos Tóxicos de Sustancias Químicas, RTECS) con 3306 sustancias para las que había datos de toxicidad reproductiva oral y de 2542 sustancias para las que había datos de otros ensayos de toxicidad y dosis repetidos. Para cada sustancia, buscaron la menor dosis a la que se detectaba el efecto. Entonces, dividieron el menor nivel con efecto para cada sustancia por un factor de incertidumbre de 1000 para obtener un rango de ingesta diaria provisional-aceptable (PADI). El valor más probable (la mediana) para el PADI fue 8300 veces superior al valor umbral obtenido de la base de datos de potencia cancerígena. Estos resultados soportaban la afirmación de que una “dosis virtualmente segura” basada en los datos de carcinogénesis podría proteger frente a otros efectos tóxicos.

¿Los umbrales de exposición humana cubren todos los posibles efectos?

En las discusiones científicas sobre el concepto TTC propuesto por Munro y colaboradores surgió la cuestión de si determinados efectos toxicológicos muy sensibles que podrían ocurrir a bajas dosis estarían también cubiertos por

los umbrales de exposición humana obtenidos (ver Cuadro 4). En particular, la preocupación surgió respecto a si los efectos en el sistema nervioso, sistema inmunológico, sistema endocrino y desarrollo estarían ausentes a los valores umbral de exposición humana. Aunque la base de datos original publicada por Munro y colaboradores en 1996 incluía algunos estudios que medían estos efectos, eran insuficientes en número para proporcionar una respuesta robusta a la cuestión de efectos potencialmente sensibles a bajas dosis. Por eso, ILSI Europa estableció un Grupo de Expertos para examinar esta cuestión con más detalle (Kroes y colaboradores, 2000).

Se desarrollaron bases de datos ampliadas para los efectos toxicológicos de neurotoxicidad (82 sustancias, que comprendían 45 con datos de neurotoxicidad crónica y subcrónica y 37 con datos de neurotoxicidad aguda), inmunotoxicidad (37 sustancias), neurotoxicidad para el desarrollo (52 sustancias) y toxicidad para el desarrollo (81 sustancias). Se analizaron estas sustancias para ver si eran más sensibles que aquellos compuestos de la Clase estructural III en la base de datos original compilada por Munro y colaboradores y para ver si el valor de TTC de 1,5 µg/persona/día obtenido a partir de la base de datos de potencia cancerígena cubría adecuadamente dichos puntos finales. De nuevo se representó gráficamente la distribución de valores NOEL. No hubo diferencias en la distribución acumulada para ninguno de los puntos finales seleccionados excepto para los de neurotoxicidad. La distribución acumulada de los valores NOEL para la neurotoxicidad no sólo fue más baja que la de los demás puntos finales, sino que fue incluso menor que la de los compuestos de la Clase III. Como consecuencia, si una sustancia tuviese una estructura análoga a los compuestos organosforados, se aplicaría el umbral de 18 µg/persona/día. Ninguno de los efectos tóxicos seleccionados fue más sensible que el efecto de inducir cáncer. Además, el TTC de 1,5 µg/persona/día, basado en los efectos de inducir cáncer, cubría sobradamente todos estos efectos, incluidos los de neurotoxicidad, siendo 2-3 órdenes de magnitud menor que los valores NOEL divididos por un factor de seguridad de 100.

El Grupo de Expertos de ILSI concluyó que un TTC de 1,5 µg/persona/día es conservador y que las sustancias químicas presentes en la dieta que se consumen a niveles inferiores a este umbral no suponen riesgo apreciable. Posteriormente concluyó que para las sustancias químicas que no poseen alertas estructurales respecto a la genotoxicidad, el análisis posterior puede indicar que puede ser más apropiado un TTC mayor.

Exclusión de agentes cancerígenos de alta potencia

El TTC de 1,5 µg/persona/día empleado en la política de Umbral de Regulación se ha calculado para proteger frente a la toxicidad de la mayoría de las sustancias químicas, incluso asumiendo como cancerígenas todas aquellas de toxicidad desconocida. No obstante, la FDA reconoce que puede haber algunas sustancias con un potencial cancerígeno muy alto para las cuales no resulta adecuado aplicar el Umbral de Regulación. El Grupo de Expertos de ILSI Europa decidió explorar el grupo de las sustancias químicas excepcionalmente potentes (Kroes y colaboradores, 2004).

La base de datos de potencia cancerígena empleada por Cheeseman y colaboradores (ver más arriba) que comprendía 709 compuestos se expandió posteriormente a 730 compuestos y se analizó para identificar alertas estructurales para las cuales se calculase el mayor riesgo si estuvieran presentes en la dieta a concentraciones muy bajas. Este análisis identificó 5 subgrupos de compuestos que tenían una fracción significativa de sus miembros que todavía poseían un mínimo riesgo a una ingesta de 0,15 µg/persona/día. Esto es, a un valor 10 veces menor que la cifra del Umbral de Regulación. Estos cinco grupos estructurales, que se muestran en el Cuadro 5, se denominaron “Cohorte de Preocupación”. Tres de los grupos son genotóxicos (aflatoxinas, azoxi- y nitroso-compuestos) mientras que dos eran no-genotóxicos (TCDD y esteroides). El Grupo de Expertos de ILSI Europa concluyó que los compuestos con estas alertas estructurales de alta potencia requerían datos específicos de toxicidad y debían ser excluidos del criterio TTC. En el taller de revisión de este trabajo (ver más abajo) se recomendó usar

CUADRO 5

Cohorte de preocupación Sustancias de alta potencia cancerígena identificadas por alertas estructurales y no adecuadas para la aplicación del TTC

Compuestos tipo aflatoxinas

Azoxi-compuestos

Nitroso-compuestos

2,3,7,8-dibenzo-*p*-dioxina y sus análogos (TCDD)

Esteroides

un TTC de 0,15 µg/persona/día para todas las sustancias con alerta estructural de genotoxicidad que no formaran parte de la “cohorte de preocupación” .

Exclusión por razones diferentes a las de potencia cancerígena

Además de excluir compuestos con alertas estructurales para alta potencia cancerígena, el Grupo de Expertos de ILSI Europa hizo también otra serie de recomendaciones de exclusión de grupos químicos particulares fuera del criterio TTC. Recomendó que las dibenzodioxinas polihalogenadas, dibenzofuranos y bifenilos, junto con los metales pesados, deberían excluirse, basándose en que es conocido que se acumulan en el organismo. Deberían excluirse también otros metales no esenciales en estado elemental, iónico o en forma orgánica porque no estaban incluidos en la base de datos original de Munro y colaboradores. Además, las proteínas no se incluyeron en la base de datos original y deberían excluirse por su potencial alergénico (ver más adelante), ya que algunos péptidos tienen actividad biológica potente.

Neurotóxicos

El Grupo de Expertos de ILSI Europa exploró si los neurotóxicos deberían considerarse como una clase aparte. Empleando la base de datos ampliada del trabajo previo de ILSI Europa (ver más arriba) y localizando los indicadores más sensibles a los efectos que pudieron encontrar, representaron los valores NOEL para los neurotóxicos más potentes, los compuestos organofosforados (OPs), separándolos de los otros neurotóxicos. Observaron que el 5º percentil de NOEL para los OPs era menor, alrededor de un orden de magnitud, que el valor NOEL correspondiente a otros neurotóxicos. Los otros neurotóxicos mostraron una gráfica comparable a las sustancias de Clase III, como publicó Munro y colaboradores. Aplicando un factor de seguridad de 100 al percentil 5º de NOEL para OPs, obtuvieron un valor de Umbral de Exposición para humanos de 18 µg/persona/día. El Grupo de Expertos de ILSI Europa recomendó por tanto que se usara este valor para los OPs, mejor que el valor de 90 µg/persona/día empleado para los otros compuestos de Clase III (ver Cuadro 4).

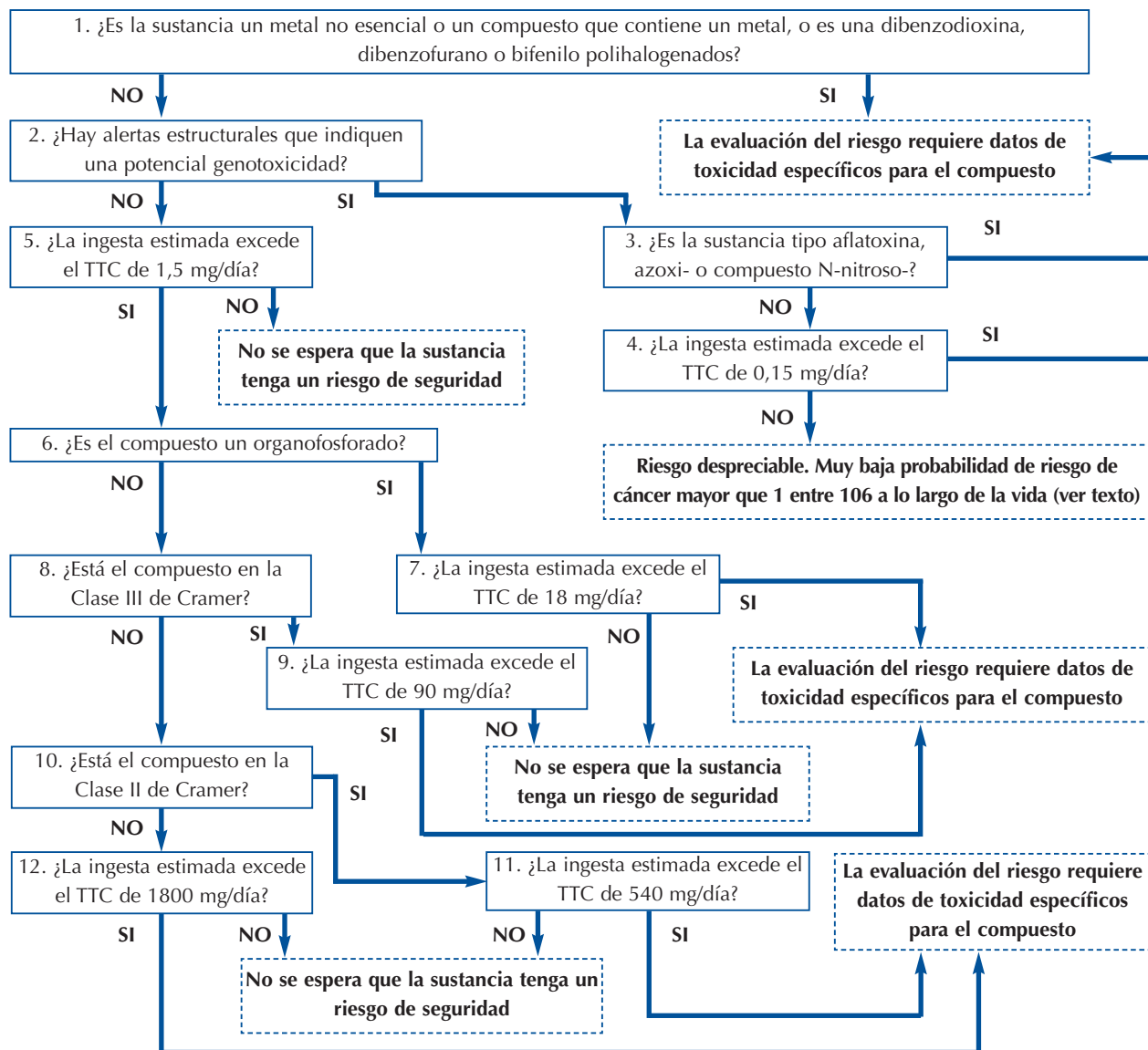
Árbol de decisión de ILSI

Desarrollo del árbol de decisión

Tras el desarrollo del concepto de TTC y sus posteriores refinamientos, el Grupo de Expertos del ILSI Europe diseñó un árbol de decisión, basado en un enfoque escalonado, para actuar como guía de cómo y cuándo podría aplicarse el principio de TTC como paso preliminar en la evaluación de la seguridad de los alimentos. El árbol de decisión se concluyó haciendo una conferencia con científicos expertos, que tuvo lugar en Marzo de 2003, en el que se presentó y discutió críticamente la ciencia existente detrás de cada etapa en este enfoque escalonado. El árbol de decisión se muestra en el cuadro 6.

CUADRO 6

Arbol de decisión propuesto por ILSI Europa para decidir si se puede asesorar sobre las sustancias químicas con el criterio TTC (Kroes y col. *Food and Chemical Toxicology* 42, p76, 2004)



Utilización del árbol de decisión

El árbol de decisión consta de una serie de pasos, cada uno estructurado como una pregunta, para que la respuesta, sea "Sí" o "No", pueda conducir al usuario hacia el siguiente paso. Las preguntas se refieren a si la sustancia química es apropiada para la evaluación según el concepto TTC (ver exclusiones descritas anteriormente), si hay presencia o ausencia de alertas químico-estructurales para genotoxicidad, y, dependiendo de la estructura química, cómo se relaciona el nivel de exposición con el umbral de exposición humana relevante. Para cualquier producto químico adquirido durante el proceso del árbol de decisión, se llevarían a cabo una de las dos recomendaciones:

No se espera que la sustancia presente ningún riesgo toxicológico,

O Bien,

La evaluación del riesgo requiere datos de toxicidad específicos para el compuesto.

El árbol de decisión solo es aplicable a sustancias químicas de estructuras conocidas y con baja masa molecular, tal como se representa en la base de datos. Por consiguiente, no es aplicable, por ejemplo, a polímeros. Una buena estimación de la ingesta o la exposición (ver más adelante), es crítica para la utilización del árbol, ya que éste determina si el TTC se ha sobrepasado o no. Las etapas del árbol se describen más abajo.

Etapas del árbol de decisión

Etapas 1. Se eliminan los tipos de sustancias y estructuras químicas que no están representadas adecuadamente en las bases de datos de carcinogenicidad y toxicidad utilizadas para desarrollar los criterios del TTC.

Etapas 2. Si la sustancia no se elimina en el paso 1, puede ser eliminada en el paso 2. Esta etapa identifica los compuestos que tienen una genotoxicidad potencial y podrían ser genotóxicos cancerígenos.

Etapas 3. Si la respuesta del paso dos es Sí- tiene que tener alertas de genotoxicidad en la estructura química. Entonces el paso 3 identifica aquellas estructuras que con toda

probabilidad serán los genotóxicos cancerígenos más potentes, por ejemplo, las aflatoxinas, azoxi- y compuestos N-nitrosos. Éstos requieren datos toxicidad de compuestos específicos y no pueden valorarse por el TTC.

Etapas 4. Las sustancias evaluadas en el paso 4 serían todos genotóxicos cancerígenos potenciales, pero con las estructuras más potentes eliminadas en los pasos 2 y 3. El paso 4 cuestiona si el consumo estimado excede el TTC de 0,15 µg (o 0,0025 µg/kg de peso corporal/día). La razón para este valor TTC se ha descrito anteriormente. Para cualquier sustancia que llegue al paso 4, con un consumo igual o menor a este TTC, la probabilidad de que el riesgo de cáncer exceda de uno entre 1 millón se considera muy baja. La inclusión de este paso no se designa para permitir que las sustancias genotóxicas se añadan deliberadamente a los alimentos, sino para determinar si existe riesgo de preocupación toxicológica en caso de detectarse en los alimentos, por ejemplo como contaminante.

Etapas 5. Si la respuesta en el paso 2 es NO- no tiene alertas de genotoxicidad en la estructura- entonces el paso 5 cuestiona si el consumo sobrepasa los 1,5 µg/día (o 0,025 µg/kg de peso corporal/día). Este TTC es el único utilizado en el Umbral de Regulación, basado en un análisis de compuestos cancerígenos, incluidos los compuestos genotóxicos y no-genotóxicos. Para toda sustancia que llegue al paso 5, con un consumo en o por debajo de este TTC, la probabilidad de que cualquier riesgo de cáncer sobrepase el nivel de 1 entre un millón se considera muy baja. Como los TTCs para otros tipos de toxicidad son mayores que este valor, estos otros tipos de toxicidad tampoco se interpretarían como relevantes a exposiciones iguales o menores de 1,5 µg/día.

Etapas 6. Este paso identifica organofosforados que tienen un nivel más bajo de TTC (ver más arriba) que el nivel para compuestos con estructura de clase III. Este paso no está previsto para reemplazar las evaluaciones reguladoras normales y los controles de organofosforados utilizados como pesticidas, sin embargo, puede utilizarse para determinar si existe alguna seguridad con respecto a los OPs no aprobados o irregulares detectados en los alimentos, por ejemplo, como contaminantes.

Etapa 7. Si la sustancia se identifica como un OP en el paso 6, el paso 7 se plantea si la ingesta estimada excede del TTC por organofosforados de 18 µg/día (o 0,3 µg/kg de peso corporal/día). Si la respuesta es NO, se supone que la sustancia no representaría una preocupación de seguridad. Si la respuesta es SI, entonces la sustancia requiere los datos específicos de toxicidad y no podría valorarse por el TTC.

Etapa 8. Una vez eliminados los genotóxicos cancerígenos potenciales y los organofosforados, en el paso 8 se plantea si las sustancias químicas están en la clase III de Cramer (ver cuadro 3).

Etapa 9. Si la respuesta del paso 8 es SÍ- las sustancias químicas están en la clase III de Cramer – en el paso 9 se plantea si la ingesta estimada excede el TTC para los compuestos clase III (90 µg/día, o 1,5 µg/kg de peso corporal/día). Si la respuesta es NO, la sustancia no debería ser una preocupación de seguridad. Si la respuesta es SÍ, entonces la sustancia requiere los datos específicos de toxicidad y no podría valorarse por el TTC.

Etapa 10. Si la sustancia no está en la clase III de Cramer, entonces en el paso 10 se plantea si la sustancia química está en la clase II de Cramer (ver cuadro 3).

Etapa 11. Si la respuesta al paso 10 es SÍ- la sustancia química se encuentra en clase II de Cramer. En el paso 11 se plantea si la ingesta estimada excede el TTC para esta clase de 540 µg/día o (9 µg/kg de peso corporal/día). Si la respuesta es NO, la sustancia no plantea una preocupación de seguridad. Si la respuesta es SÍ, la sustancia requiere los datos específicos de toxicidad y no podría evaluarse por el TTC.

Etapa 12. Si la sustancia no está en la clase II de Cramer, el paso 12 asume que las sustancias químicas pertenecen a la clase I de Cramer (ver cuadro 3) y se pregunta si la ingesta estimada excede el TTC para esta clase (1800 µg/día, o 30 µg/kg de peso corporal/día). Si la respuesta es NO, la sustancia no debería suponer una preocupación de seguridad. Si la respuesta es SI, la sustancia requiere los datos específicos de toxicidad y no podría evaluarse por el TTC.

Aplicaciones potenciales del principio del TTC

El Grupo de Expertos de ILSI Europa aconseja que el principio del TTC sea utilizado para sustancias que se encuentran en los alimentos en bajas concentraciones, con escasez de datos de toxicidad, pero para las que la evaluación sobre la exposición pueda proporcionar estimaciones de ingesta fiables. El árbol de decisión proporciona un enfoque estructurado que permite la aplicación consistente del principio del TTC en un contexto de evaluación del riesgo.

Se prevé que sus principales aplicaciones se encuentren en las siguientes situaciones:

- Como paso preliminar en la evaluación de seguridad para sustancias químicas presentes en los alimentos en bajas concentraciones.

Las sustancias que se supone que tienen bajas concentraciones en los alimentos y cuyos datos de toxicidad suelen escasear son: aromatizantes, sustancias que migran desde los materiales en contacto con los alimentos, algunos contaminantes naturales, contaminantes de origen medioambiental y sustancias utilizadas en bajas concentraciones en un número muy limitado de alimentos que se consumen en muy bajas cantidades.
- Para establecer las prioridades, dependiendo del nivel de preocupación, para la evaluación del riesgo con mayor profundidad.

La utilización del árbol de decisión podría ayudar a identificar aquellas sustancias cuya exposición estimada excede el TTC relevante y pueden por tanto requerir información posterior para la evaluación del riesgo.
- Al establecer las prioridades, dependiendo del nivel de preocupación, para realizar ensayos toxicológicos posteriormente.

Las sustancias cuya exposición estimada no exceda el TTC relevante pueden considerarse de baja prioridad para el ensayo, mientras que las sustancias cuya exposición estimada exceda el TTC pueden requerir prioridad para el ensayo, dependiendo de su estructura y del grado en el que excedan el TTC.

- Al establecer las prioridades para el desarrollo de métodos de análisis.
Las sustancias cuyos métodos analíticos actuales no permiten una medida exacta de las concentraciones que son relevantes para una clase con estructura química particular del TTC, pueden apuntar la necesidad de métodos analíticos más sensibles.
- Al establecer las prioridades para datos más exactos de ingesta.
Las sustancias cuyas estimaciones de ingesta están cerca del TTC relevante, pero que contienen algunas incertidumbres, podrían requerir estimaciones más exactas de ingesta.

Datos de exposición necesarios para la aplicación del principio del TTC

Un aspecto crítico de la aplicación apropiada del principio del TTC es la necesidad de datos de exposición fiables. El TTC se expresa en términos de microgramos por persona y día, se necesita que la exposición estimada esté expresada o relacionada con el peso corporal. Como el uso del criterio TTC podría significar que los consumidores estén expuestos a través de la dieta a sustancias para las que no hay información de toxicidad siempre y cuando la exposición esté por debajo del valor umbral relevante, es importante asegurar que las estimaciones sobre la exposición sean lo más completas y precisas posibles, o bien mantener un valor conservador adecuado para tener en cuenta las posibles subestimaciones.

No sólo es necesario considerar la exposición a los alimentos, sino también otras posibles fuentes de exposición (aire, agua, productos de consumo, lugar de trabajo). En los alimentos, la sustancia puede estar ampliamente distribuida a través de muchos productos de una dieta o únicamente presentes en un número y tipo limitados de alimentos. Los datos de ingesta y los datos analíticos sobre niveles de sustancias en los alimentos, o la información sobre los usos o su presencia en los alimentos, deben ser lo suficientemente robustos y amplios como para permitir la realización de estimaciones de ingesta fiables.

Los métodos analíticos para determinar los niveles en alimentos tienen que ser lo suficientemente sensibles para detectar bajas concentraciones, relacionadas con el umbral de exposición humana, de lo contrario, un gran número de valores "no-detectados" podría dar un dato erróneo sobre la exposición total. Como grupos particulares de población consumen diferentes cantidades de alimentos específicos, el dato de consumo necesitaría ser lo suficientemente detallado para permitir una evaluación separada de estos grupos, por ejemplo, por edad, género u origen étnico. Para los bebés y los niños en particular, debido a su pequeño tamaño, el consumo establecido por peso corporal es generalmente mayor que en adultos. Los bebés y los niños también pueden consumir mayores cantidades de algunos tipos de alimentos (frutas) que los adultos a causa de las necesidades dietéticas. También podrían tener una dieta menos variada que la de los adultos (mayor consumo de alimentos procesados de bebé), lo que tiene implicaciones considerables en las estimaciones de consumo.

Se asume que una persona debería consumir 1,5kg de alimentos y 1,5kg. de bebidas por día. Como ejemplo, para una sustancia de tipo I de Cramer, que aparece uniformemente en una dieta completa, se alcanzaría el TTC correspondiente de 1800 µg/día a una concentración de 600 µg/kg en la dieta completa. Si la sustancia estuviera presente únicamente en las bebidas, entonces la concentración de 1200 µg/kg. alcanzaría el TTC. Si la sustancia estuviera únicamente presente en un alimento, consumido diariamente en cantidades no superiores a 100g, entonces el TTC se alcanzaría con una concentración de 18000 µg/kg. La situación es más complicada cuando una sustancia sólo está presente en algunos alimentos consumidos por un número limitado de consumidores (caramelos o golosinas consumidos por los niños). En tales casos, la valoración por persona considera el número de consumidores como una proporción de una población entera, para evitar una subestimación del consumo individual. Obtener tales datos puede requerir recursos intensivos y las nuevas metodologías, tales como la estimación post-marketing del número de consumidores y otros métodos de modelización de la exposición pueden resultar útiles.

CUESTIONES Y LIMITACIONES

Alergenicidad

Las reacciones alérgicas a los alimentos son muy comunes, a veces pueden causar la muerte y la preocupación de la población. Cuando un individuo está sensibilizado a un alimento en particular, las reacciones alérgicas pueden producirse desde la exposición a cantidades muy pequeñas. Por eso el Grupo de Expertos de ILSI Europa se planteó si se podría establecer un umbral para las reacciones alérgicas. Se concluyó que mientras que existen indudablemente umbrales, no se han establecido hasta ahora, incluso para alérgenos comunes, y se sabe que cambian con cada individuo e incluso en un mismo individuo con el tiempo. El examen de ILSI de los puntos finales potenciales y sensibles, descritos anteriormente, incluía la inmunotoxicidad, sin embargo excluía las respuestas alérgicas que corresponden a subcategorías especiales de las reacciones inmunes. Así, aunque el enfoque del TTC tiene en cuenta las sustancias que provocan la inmunotoxicidad en lugar de la alergenidad, no se puede utilizar para evaluar el asunto de la alergenidad.

Acumulación

La acumulación describe el proceso por el cual la cantidad de sustancia en el organismo (la “carga corporal”) aumenta con una exposición repetitiva. Esto ocurre cuando la cantidad consumida excede la capacidad del cuerpo para eliminarla vía metabolismo y excreción en la orina, heces y aire espirado. Si la sustancia no se metaboliza y a su vez es soluble en grasas, se acumularía si la exposición es frecuente. Para dichas sustancias podría haber diferencias considerables en la tasa de eliminación entre distintas especies y estas diferencias podrían ser mayores que el factor de seguridad o incertidumbre empleado en la evaluación del riesgo para tener en cuenta las diferencias de especies en metabolismo y eliminación. El principio del TTC no debería aplicarse a dichas sustancias.

Un ejemplo es la TCDD (2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-p-dioxina), la sustancia química liberada en el desastre Seveso), que se elimina mucho más rápido en roedores que en humanos. El TCDD pertenece a un grupo de sustancias químicas conocidas como las dibenzo-para-dioxinas polihalogenadas. Estas están estructuralmente relacionadas con los dibenzofuranos polihalogenados y con los bifenilos polihalogenados. Incluso el bajo TTC para los compuestos de la clase III de Cramer no es apropiado para sustancias como estas que se acumulan en el organismo. Además, algunas sustancias químicas no se incluyeron en la base de datos de Munro y colaboradores en la que se basa el criterio del TTC. Por consiguiente, estas sustancias químicas no son apropiadas para las valoraciones realizadas con el TTC.

Los metales pesados, como el cadmio, también pueden acumularse en el organismo y no estaban incluidos en la base de datos de Munro y colaboradores. Por tanto, el TTC no debería utilizarse para la evaluación del riesgo de metales en estado elemental o en formas iónicas u orgánicas. Además, para unos cuantos metales pesados sería innecesario porque hay una amplia literatura toxicológica sobre los efectos de la exposición a metales como el plomo, cadmio y mercurio.

Otros compuestos presentes en la dieta también podrían mostrar marcadas diferencias entre especies en su potencial para acumularse en el organismo (por ejemplo lo que ocurre con la presencia de forma natural de la toxina fúngica, ocratoxina A). Si esto se conoce, entonces la aplicación del criterio TTC no es apropiada.

Disrupción endocrina

Una cuestión importante en toxicología es la identificación y la evaluación del riesgo de sustancias que actúan perturbando el sistema endocrino que produce numerosas hormonas en el cuerpo. Las sustancias químicas que afectan directa o indirectamente a la estructura y/o a la función de la hormona que producen las glándulas o a las partes del cerebro que las controlan se conocen como “disruptores endocrinos”. La exposición durante el

desarrollo, antes o después de nacer, es un periodo particularmente vulnerable para la disrupción endocrina. La cuestión de si los disruptores endocrinos pueden ser activos a exposiciones muy bajas está sin resolver y actualmente es tema de debate entre los científicos. En vista de las incertidumbres, sería prematuro incluir las dosis bajas que producen efectos endocrinos en el TTC. Además, es muy probable que para cualquier sustancia ya identificada como disruptor endocrino potencial, estén disponibles los datos toxicológicos que puedan utilizarse para realizar una evaluación de riesgo más exhaustiva.

Incertidumbres, limitaciones y fortalezas de las bases de datos

Incertidumbres

En cualquier método de evaluación de riesgo, hay incertidumbres inherentes en toxicidad, exposición y aspectos de extrapolación, que los evaluadores del riesgo necesitan identificar y, si fuera posible, cuantificar. El TTC es algo diferente, ya que tiene sus propias incertidumbres, sin embargo en este caso, cualquier incertidumbre significativa en la estimación de la exposición, descartaría el uso del TTC. Las incertidumbres del TTC se relacionan principalmente con:

- La validez de asumir la probable toxicidad de una estructura química conocida, basada en la información de toxicidad de sustancias químicas similares que encajan en uno de los tres grupos estructurales;
- La validez del factor de 100 aplicado al 5° percentil de NOEL en la base de datos para obtener los valores numéricos del TTC;
- Si la base de datos de toxicidad química utilizada para obtener varios TTCs es lo suficientemente exhaustiva para ser representativa, tanto de estructuras químicas como de efectos tóxicos;
- La validez de la extrapolación a una “dosis virtualmente segura” para sustancias genotóxicas cancerígenas, aplicando un modelo matemático conservador a los datos de animales de laboratorio.

¿Cómo afronta el TTC estas incertidumbres?

- *La validez de asumir la posible toxicidad de una estructura química conocida, basada en la información de toxicidad de estructuras químicas similares que se encuentran en uno de los tres amplios grupos estructurales*

El concepto de que la actividad tóxica y la potencia guardan una relación con la estructura química ha evolucionado con los años y ha sido ampliamente estudiado y confirmado. Parte de este trabajo se mencionó antes al describir el origen del TTC. Son importantes tres aspectos de la estructura química – la facilidad con la que estructuras particulares se metabolizan (y así se eliminan del cuerpo), si la estructura química está de manera natural en el cuerpo o es un producto normal de un metabolismo intermedio, y la presencia o ausencia de grupos químicos particulares en una estructura que se conozca como causa de toxicidad.

Estos tres elementos fueron utilizados por Cramer y colaboradores para concebir su árbol de decisión en 1978, en el que proponían tres clases estructurales principales. El examen de un gran número de estas tres clases estructurales de sustancias químicas respecto a su valor NOEL realizado por Munro y colaboradores confirmó el esperado ranking relativo de baja, moderada o alta toxicidad de las clases estructurales I, II y III, respectivamente. Por supuesto, se reconoce que debido a las complejidades biológicas de los organismos vivos, incluidos los humanos, dichas predicciones de estructura y actividad pueden ocasionalmente volverse erróneas. Ésta es la razón por la que los valores NOEL utilizados para obtener el TTC están divididos por un factor de 100 para proporcionar un margen extra de seguridad, en el caso de que una sustancia química particular de toxicidad desconocida no se comporte como era de esperar.

Puede darse el caso de sustancias con alertas estructurales probablemente tóxicas incluso a bajas exposiciones, por ejemplo, las que son potencialmente genotóxicas. Éste ha sido el aspecto más estudiado de las relaciones estructura-actividad en toxicología y está ampliamente reconocido entre los científicos que las predicciones que se basan en

estos tipos de alerta son robustas. El examen de estructuras para este tipo de alertas se ha incorporado en el árbol de decisión del TTC.

- *La validez del factor 100 aplicado al 5° percentil del valor NOEL de la base de datos para obtener los valores numéricos del TTC.*

Como se ha explicado antes, el factor 100 se seleccionó para proporcionar un margen extra de seguridad por encima y por debajo del 5° percentil NOEL para cada clase estructural. Se eligió este factor porque históricamente el factor 100 también había sido utilizado para obtener los valores de Ingesta Diaria Aceptable para compuestos individuales a partir de su valor NOEL específico para el compuesto (como se ha explicado antes). Aunque hace más de 50 años la selección del factor 100 se basaba en un criterio científico en lugar de en una evidencia, en estos últimos años ha surgido un gran apoyo para el uso de este valor a partir de los estudios de las diferencias del metabolismo humano y animal y de las diferencias entre especies en respuestas adversas para las sustancias químicas que incluyen drogas (toxicocinética y toxicodinámica). De esta manera, ahora está ampliamente aceptado el uso del factor 100 cuando se extrapolan sustancias del NOEL que proceden de estudios animales para predecir la ingesta segura para los humanos, que en general debería proporcionar un margen de seguridad razonable.

- *Si la base de datos de toxicidad química utilizada para obtener varios TTC no es lo suficientemente exhaustiva para ser representativa, tanto para estructuras químicas como para efectos tóxicos.*

Esta cuestión ha sido planteada en numerosas publicaciones de Munro, Cheeseman y sus colaboradores, y por el Grupo de Expertos de ILSI Europa, en respuesta a los comentarios de otros investigadores científicos y responsables de la Administración, sobre algunos de los efectos tóxicos, que podrían ser particularmente sensibles, o no estaban lo suficientemente representados en la base de datos original. Por consiguiente, se prestó una atención particular a los efectos de carcinogenicidad, neuro-

toxicidad, incluyendo neurotoxicidad del desarrollo, otra toxicidad de desarrollo (teratogenicidad) e inmunotoxicidad y siempre que la evidencia muestre que están adecuadamente representadas en la base de datos actualizada. Para sustancias que no están representadas del todo o no están correctamente representadas en la base de datos, el Grupo de Expertos de ILSI Europa recomendó que no se evaluaran utilizando el TTC. Éstas incluyen compuestos potencialmente cancerígenos, compuestos metálicos y compuestos de estructura polihalogenada. De manera similar, las sustancias con características particularmente toxicológicas como la disrupción endocrina en bajas dosis o alergenicidad potencial también están excluidas.

- *La validez de extrapolar "una dosis virtualmente segura" para sustancias genotóxicas cancerígenas, aplicando un modelo matemático a los datos obtenidos con animales de laboratorio.*

Esto quizás representa la mayor área de incertidumbre del TTC. Como se ha explicado anteriormente, bajo "la predicción de riesgo de cáncer", no todos los científicos están de acuerdo en que la aplicación de modelos matemáticos a los resultados de los estudios de cáncer en animales de laboratorio, para obtener una dosis virtual segura, proporcionen una predicción precisa del riesgo en humanos. Sin embargo y a pesar de su punto de vista, generalmente están de acuerdo en que los modelos matemáticos utilizados son altamente conservadores y por ello es muy poco probable que subestimen el riesgo en humanos. De esta forma, al utilizar este enfoque para obtener un TTC para sustancias cancerígenas, junto con los pasos adicionales del árbol de decisión para excluir sustancias de alta potencia cancerígena, la aproximación TTC es muy conservadora.

Evaluación de mezclas de sustancias químicas

En principio, el TTC podría utilizarse para evaluar mezclas de sustancias que tienen mecanismos tóxicos de acción similares a nivel bioquímico. Si los consumidores ingieren simultáneamente un alimento o alimentos que contienen sustancias potencialmente tóxicas que actúan de la misma manera, (por ejemplo, zanahorias que contienen residuos de más de un pesticida organofosforado), podría ser posible sumar sus exposiciones/ingestas y comparar la exposición/ingesta combinadas con el valor relevante de TTC, siempre que fueran de potencia similar o corregidos a una potencia similar. Si el consumo combinado era inferior al TTC, esto indicaría que no era de esperar un riesgo de seguridad.

Si se conoce que los mecanismos de acción de sustancias en una mezcla son diferentes, entonces podría seguirse el TTC para valorar cada sustancia individual, una por una. De forma similar, con una mezcla de sustancias impuras, algunas de estructura conocida y algunas desconocidas, si el nivel de impureza presente en la concentración más alta es inferior al umbral de exposición humana evaluada para la clase III (la clase más sospechosa de toxicidad), entonces podría asumirse que todas las demás impurezas, presentes en concentraciones más bajas, serían también inferiores al umbral.

Aplicación del TTC en subpoblaciones

Subpoblaciones potencialmente vulnerables

Una cuestión importante a considerar en la decisión de si es apropiado aplicar el TTC es la naturaleza de las subpoblaciones que se prevé que puedan estar en mayor riesgo debido a su exposición. Algunas subpoblaciones pueden considerarse vulnerables, no solo debido a su alta exposición sino también por ser potencialmente más sensibles a la toxicidad. Dichos grupos podrían incluir:

- Los ancianos, debido a su reducida capacidad de metabolizar y excretar las sustancias químicas;
- Las personas muy jóvenes con una capacidad insuficiente de metabolizar algunas, pero no todas, las sustancias químicas;
- Mujeres embarazadas debido a la vulnerabilidad del embrión y del feto;
- Personas de cualquier edad que tienen una composición genética particular (llamada "polimorfismo genético") que altera la manera que tienen de asimilar y responder a sustancias potencialmente tóxicas.

La base de datos utilizada para identificar los valores NOEL para la obtención numérica del TTC incluye estudios de toxicidad en animales viejos, animales gestantes, recién nacidos, muy jóvenes y juveniles. Así, muchos de los escenarios identificados están representados en la base de datos y la derivación del TTC debería englobar a estas subpoblaciones. Además, el uso del factor 100 para obtener un TTC a partir del valor NOEL tiene en cuenta las diferencias metabólicas potenciales entre animales de laboratorio y humanos y las diferencias entre individuos.

Subpoblaciones excepcionales que podrían no estar recogidas son aquellas con ciertos polimorfismos genéticos que tienen efectos profundos en la capacidad de metabolizar y en las rutas metabólicas. El conocimiento actual de la naturaleza y prevalencia de estos polimorfismos en diferentes grupos étnicos está lejos de ser completo, pero ya son conocidos algunos en los que podría ocurrir que algunas sustancias se comportaran en el organismo de manera que se reduciría considerablemente el margen de seguridad de 100 que se aplica a los valores de TTC. Actualmente, no es posible identificar estas personas potencialmente vulnerables en situaciones de evaluación de riesgo. Sin embargo, esta incertidumbre se aplica igualmente a otras evaluaciones convencionales del riesgo.

Ajustar el TTC al peso corporal

Las evaluaciones numéricas para varios TTC calculadas por el Grupo de Expertos de ILSI Europa se basan en un adulto de 60kg (ver cuadro 4). Si una sustancia está presente en alimentos consumidos por bebés y/o niños, se debería considerar si la ingesta estimada debería calcularse separadamente para estos grupos y compararse con el valor de TTC relevante, ajustado al peso corporal. Por ejemplo, para una sustancia considerada en la clase I de Cramer, el TTC para un bebé de 10kg de peso corporal, sería de 300 µg/día en lugar de 1800 microgramos/día ($1800 \mu\text{g}/\text{día} \times 10/60$), tras ajustarlo al peso corporal.

APLICACIONES CORRIENTES DEL CONCEPTO TTC

Experiencia de la FDA

Desde la implementación del Umbral de Regulación en EE.UU. en 1995, aplicando a los migrantes procedentes de los materiales de envase presentes en la dieta niveles inferiores a 0,5 ppb, la FDA ha tratado con 183 aplicaciones bajo esta regulación y publicado 78 exenciones usando este concepto. Las solicitudes están consideradas bajo un proceso abreviado de revisión con el fin de establecer si la concentración en la dieta que resultaría del uso que se pretende es inferior al nivel del umbral y que no hay razón para sospechar, basado en los datos de ensayos o en la estructura química, que la sustancia puede ser cancerígena. Aunque el Umbral de Regulación está diseñado para proteger de todo tipo de toxicidad incluyendo la carcinogénesis, según la ley americana, a la FDA no le está permitido regular sustancias cancerígenas como aditivos alimentarios (los materiales en contacto con alimentos están regulados como aditivos alimentarios indirectos en EE.UU.). El motivo principal de rechazo de la aplicación fue la presentación de datos de exposición inadecuados. La FDA ha comentado que el Umbral de Regulación ha sido extremadamente útil porque está basado en datos científicos y puede aplicarse racionalmente y de manera consistente y efectiva, caso por caso. Se estima que puede reducir el trabajo de la agencia en un 15%.

Experiencia de JECFA

El Comité conjunto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, conocido como JECFA, consideró primero utilizar un nuevo procedimiento para la evaluación de seguridad de sustancias aromatizantes en 1995. JECFA fue la encargada de evaluar más de 2500 sustancias aromatizantes de uso corriente. Para muchas sustancias aromatizantes individuales, no existía ningún dato de toxicidad ni metabólico. El comité constató que, a la vista

del gran número de sustancias que requerían una evaluación de seguridad y en vista del hecho de que, para la mayoría de los agentes aromatizantes, el consumo humano es relativamente bajo y auto-limitado, debería realizarse un estudio diferente al que se realiza normalmente para los aditivos alimentarios.

El procedimiento propuesto por Munro y colaboradores (1999) se basaba en el concepto del TTC, por ejemplo, el árbol estructural de las clases de Cramer y sus respectivos TTC. Esto implicaba la integración del dato de ingesta per cápita en relación con los umbrales de exposición humana, con la información sobre las relaciones estructura-actividad, metabolismo y toxicidad. Como muchas sustancias aromatizantes están estrechamente relacionadas estructuralmente, este procedimiento se consideró prometedor, ya que permitía evaluar los aromatizantes en grupos químicos, no sólo aplicando el principio del TTC, sino también incorporando, donde fuese posible, algún dato metabólico y de toxicidad en algunos de los aromatizantes de un grupo. Tras aplicar el procedimiento propuesto para evaluar 3 grupos de sustancias aromatizantes en 1996, JECFA adoptó el nuevo procedimiento de evaluación de seguridad (WHO, 1997). Desde entonces, JECFA ha evaluado más de 1400 aromatizantes utilizando este esquema. JECFA reconoció la limitación de la estimación de la ingesta per cápita, especialmente para la estimación de la exposición de grupos individuales de consumidores que consumían alimentos particulares y otros desarrollos metodológicos posteriores de este aspecto que están en discusión (WHO, 2001).

Uso por otras organizaciones

El principio del TTC también es utilizado por la Agencia Europea de Medicina (EMA) para evaluar las impurezas genotóxicas en preparaciones farmacéuticas⁽¹⁾. Además también fue utilizado por el antiguo Comité Científico CE de Alimentos y ahora se utiliza por la Autoridad Europea de Seguridad en Alimentos para evaluar sustancias aromatizantes⁽²⁾. El principio del TTC fue además aprobado por el Programa Internacional en Seguridad Química OMS para la evaluación del riesgo de sustancias químicas⁽³⁾ y también por el Comité Científico UE de Toxicidad y Medio Ambiente⁽⁴⁾.

(1) The European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02. London, 23 June 2004. Disponible en: www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/519902en.pdf

(2) European Food Safety Authority. Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food. Opinion on Flavouring Group FGE.03 Acetals of branched- and straight-chain aliphatic saturated primary alcohols and branched- and straight-chain saturated aldehydes, and an orthoester of formic acid, from chemical groups 1 and 2. Opinion expresada el 7 de Octubre de 2004. Disponible en: www.efsa.eu.int/science/afc/catindex_en.html

(3) International Program on Chemical Safety, World Health Organization. WHO Food Additive Series 35, WHO, Geneva, Switzerland.

(4) Bridges, J. Strategy for a future chemicals policy. The view of the Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicology and the Environment (CSTEE). Disponible en: www.eutop.de/chp/Download/BridgesRe.doc

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El mundo de las sustancias químicas a las que los humanos pueden exponerse es muy extenso. Algunas de estas sustancias químicas están estrechamente reguladas sobre la base de las evaluaciones de seguridad llevadas a cabo por científicos, que utilizan una gran cantidad de información en toxicidad. Este es el caso para las sustancias químicas añadidas deliberadamente a los alimentos o que son conocidas por estar presentes en alimentos, como los aditivos alimentarios, pesticidas y drogas veterinarias. Sin embargo, para otras muchas sustancias también presentes en la dieta, como contaminantes (naturales o producidos por el hombre), sustancias aromatizantes y químicas procedentes del procesado de alimentos, incluido el cocinado, puede haber muy poca o ninguna información de toxicidad. El concepto de umbral de toxicidad se ha desarrollado para permitir una evaluación preliminar del probable riesgo de la exposición a una cantidad conocida de una sustancia de estructura química conocida, pero de toxicidad desconocida.

El umbral de preocupación toxicológica (TTC) se refiere al establecimiento del umbral de valores de exposición humana para sustancias químicas, por debajo del cual no habría riesgo apreciable para la salud. Una exploración amplia durante varios años sobre los datos existentes en las relaciones entre estructura química y efectos tóxicos ha permitido definir tres clases de estructuras químicas y un valor numérico del TTC para cada clase establecida.

El Grupo de Expertos de ILSI Europa desarrolló un árbol de decisión que proporciona un enfoque estructurado que permite una aplicación consistente del principio del TTC para la evaluación de riesgo de sustancias de toxicidad desconocida presentes en la dieta para las que hay estimaciones fiables de exposición. En la aplicación del concepto del TTC para la evaluación de seguridad de sustancias químicas en la dieta (y en otros productos), la ingesta o exposición de las sustancias químicas se compara con el TTC relevante para su clase estructural. Si la ingesta

o exposición es inferior al TTC, esto indica que es muy poco probable que haya riesgo de toxicidad. Si la ingesta o exposición exceden el TTC, indica que puede necesitarse información adicional, incluyendo los datos químicos-específicos de toxicidad, para llevar a cabo una evaluación de riesgo. Además, el TTC ofrece una herramienta para los evaluadores del riesgo y para los gestores de riesgo para priorizar las sustancias químicas que necesitan una evaluación o datos adicionales de seguridad.

El Grupo de Expertos de ILSI Europa también identificó varios tipos de sustancias para las que el TTC no se podría utilizar. Estas incluyen los metales pesados, sustancias que se acumulan en el organismo, como dioxinas, alergénicos y disruptores endocrinos con efectos a baja dosis.

Las aplicaciones útiles del TTC están previstas para incluir situaciones cuando hay un nuevo descubrimiento de la presencia de un contaminante en alimentos, para el que no hay información toxicológica y en el marco de las prioridades para evaluar grandes grupos funcionales de sustancias químicas cuya exposición generalmente es muy baja, como las sustancias aromatizantes o sustancias procedentes de materiales en contacto con alimentos. El TTC ya está siendo aplicado por organizaciones tales como la FDA en la regulación de los materiales en contacto con los alimentos y por el Comité Conjunto FAO/WHO Experto en Aditivos Alimentarios (JECFA) en las evaluaciones de sustancias aromatizantes.

El amplio uso de esta herramienta podría tener beneficios para la industria, autoridades reguladoras y consumidores porque permite, con los recursos limitados a nivel mundial para la realización de ensayos de toxicidad, evaluar la seguridad de sustancias químicas centrándose en la exposición a aquellas sustancias que pueden suponer un mayor problema para la salud. Al eliminar la necesidad de las evaluaciones innecesarias de toxicidad, también se reduciría el número de animales utilizados en los ensayos de laboratorio lo cual es también deseable tanto para los científicos involucrados como para el público.

GLOSARIO

ADN (Ácido desoxirribonucleico): Molécula larga hecha de unidades repetidas (cada unidad contiene desoxirribosa, azúcar, ácido fosfórico y una de las cuatro bases). Cada molécula de ADN consiste en dos hebras en forma de doble hélice. Los genes están compuestos de ADN y son los responsables de transferir la información genética de una generación a otra.

Alérgeno: Sustancia que provoca reacción alérgica.

Alergia: Respuesta inmune inapropiada y exagerada.

Alerta estructural: Grupo químico particular en una estructura química que es conocida por estar asociada con un tipo particular de efecto tóxico, por ejemplo, genotoxicidad.

Árbol de decisión: Un enfoque estructurado para tomar decisiones paso a paso sobre sustancias químicas individuales.

Cancerígeno: que provoca cáncer.

Carcinogénesis: El proceso complejo, de múltiples pasos causante de cáncer.

Concepto de Umbral de Preocupación Toxicológica (TTC): Concepto que propone valores umbral de exposición humana para grupos de sustancias químicas, bajo las cuales no habría riesgo apreciable para la salud.

Cromosoma: En la célula, el ADN está empaquetado apretadamente y unido con proteínas en estructuras llamadas cromosomas. Empaquetar en cromosomas permite un acortamiento organizado de los genes en células hijas en la división celular, así como jugar un papel en el control de la expresión del gen.

Dioxinas: Grupo de sustancias medioambientalmente persistentes con estructuras que contienen tres anillos conectados compuestos de carbono, oxígeno y cloro, o cloro e hidrógeno. Las dioxinas pueden interactuar con el Ah receptor en el cuerpo para producir cáncer, toxicidad en la reproducción y efectos en el sistema inmune.

Disruptor endocrino: Sustancia o mezcla que altera la función del sistema endocrino y causa consecuentemente efectos adversos contra la salud en un organismo intacto, o su progenie, o subpoblaciones.

Dosis virtual de seguridad: Exposición humana a una sustancia cancerígena que ha sido estimada para cubrir todo el periodo de vida, utilizando un modelo matemático que da como resultado una incidencia de cáncer muy baja, entre cero y una incidencia específica, por ejemplo, una persona con cáncer entre un millón.

Efectos adversos: Cambio en la morfología, fisiología, crecimiento, desarrollo o periodo de vida de un organismo que provocan una disminución de la capacidad funcional o reducción de la capacidad para compensar un estrés adicional o incremento de la susceptibilidad frente a efectos perjudiciales u otras influencias medioambientales.

Estudio de toxicidad a corto plazo: Estudio en animales (a veces llamado estudio subagudo o subcrónico) en el que se estudian los efectos producidos por el material de ensayo, cuando se administra en dosis repetidas (o continuamente en alimentos y bebida) durante un periodo de unos 90 días (inferior al 10% de la expectativa de vida del organismo).

Estudio de toxicidad a largo plazo: Estudio en el que los animales se observan durante su periodo de vida completo (o en la mayor parte de su expectativa de vida) y en los que la exposición al material de ensayo tiene lugar durante todo el tiempo de observación o en una parte sustancial de éste. El término del estudio de toxicidad crónica se utiliza a veces como sinónimo de "estudio de toxicidad a largo plazo".

Evaluación del riesgo: Proceso que pretende calcular o estimar el riesgo de un organismo concreto, sistema o subpoblación, incluyendo la identificación de las incertidumbres esperadas, tras la exposición a un agente particular, teniendo en cuenta las características inherentes del agente en cuestión así como las características del sistema específico completo.

Exposición: Concentración o cantidad de un agente químico particular que alcanza a la mayor parte de la población, organismo, órgano, tejidos o células, generalmente expresado en términos numéricos de concentración de sustancias, duración y frecuencia.

Factor de incertidumbre: Descripción alternativa del factor de seguridad, que se utiliza cada vez más porque indica que el factor permite que haya incertidumbres en los procesos de evaluación de riesgo.

Factor de seguridad: Factor aplicado al nivel sin efecto adverso observado para obtener un ADI. El valor del factor de seguridad depende del tamaño y tipo de población a proteger y de la calidad de la información toxicológica disponible.

Genotoxicidad: Capacidad de causar daños en el material genético. Dicho daño puede provocar mutaciones y cáncer.

Hormona: Sustancia química producida en una parte u órgano del organismo que inicia y regula la actividad de un órgano o grupo de células de otra parte del cuerpo.

Ingesta Diaria Aceptable (ADI): Estima la cantidad de sustancia en alimentos o en agua potable, expresada sobre la base de masa corporal (generalmente mg/kg/peso corporal), que puede ser ingerida diariamente por los humanos sin riesgo de salud apreciable.

Ingesta Diaria -Provisional Aceptable (PADI): Ingesta de una sustancia obtenida al aplicar el factor de incertidumbre 1000 para el menor nivel de bajo efecto para puntos finales no cancerígenos.

Ingesta Diaria Tolerable (TDI): Valor regulador equivalente a la Ingesta Diaria Aceptable, utilizada para contaminantes en alimentos, por ejemplo, un valor estimado de la cantidad de sustancia en alimentos o bebida, expresado sobre la base de la masa corporal (generalmente mg/kg/peso corporal), que puede ser ingerida por los humanos diariamente durante todo el tiempo de vida sin tener riesgo apreciable contra la salud.

Inmunotoxicidad: Efectos adversos en la estructura y función del sistema inmune, o en reacción al cambio inmunológico.

In silico: Datos generados y analizados al utilizar modelos e información tecnológicos.

In vitro: Literalmente “en vaso”, se refiere al estudio en el laboratorio que generalmente concierne a un solo órgano, tejido, célula o fracción celular.

In vivo: se refiere al estudio realizado en un organismo vivo.

Margen de seguridad: Proporción del nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) para el efecto crítico para la dosis de exposición o concentración teórica, pronosticada o estimada.

Mutación: Cambio en la secuencia del ADN provocado por agentes mutagénicos, o por error en el proceso celular que tiene lugar en la división celular. Algunas mutaciones no tienen efecto en la función de los genes a los que les ocurre, aunque otras inactivan o cambian la actividad de los genes. La mayoría de las mutaciones son neutras para el organismo, muchas son perjudiciales y algunas son beneficiosas. Las mutaciones son una fuente de variación entre individuos así como la base fundamental de la evolución.

Neurotoxicidad: Efectos adversos en la estructura y función del sistema nervioso y del comportamiento.

Nivel de efecto: Concentración o cantidad de un agente, encontrada por estudios de observación, que causa la alteración de la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o expectativa de vida del objetivo.

Nivel sin efecto adverso observado (NOAEL): La mayor concentración o cantidad de un agente, encontrado en un estudio u observación, que provoca una alteración adversa no detectable de la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o expectativa de vida del objetivo.

Nivel sin efecto observado (NOEL): La mayor concentración o cantidad de un agente, encontrado en un estudio u observación, que provoca una alteración no detectable de la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o expectativa de vida del objetivo.

Polimorfismo: Rasgo singular del gen que es provocado por la presencia en la población de pares de genes diferentes pero relacionados, que resultan en más de un fenotipo en la población, el gen menos común que se da en más del 1% de los individuos.

Potencia: La extensión, relativa a la dosis, para la que una sustancia química es activa con respecto a un punto final de un tóxico específico particular.

Riesgo: Probabilidad de un efecto adverso en un organismo, sistema o subpoblación, provocado en circunstancias específicas por exposición a un agente.

Seguridad: Seguridad práctica en la que no resultarán efectos adversos de la exposición a un agente en condiciones definidas. Es el proceso recíproco del riesgo.

Sistema endocrino: Órganos y tejidos en el cuerpo que producen hormonas.

Toxicidad: Propiedad inherente de un agente que causa un efecto biológico adverso.

Toxicidad aguda: Efectos adversos que ocurren en poco tiempo (generalmente hasta 14 días) tras la administración de una única dosis de una sustancia evaluada, o tras múltiples dosis administradas durante 24 horas.

Toxicidad crónica: Efectos adversos causados por una exposición continua durante un largo periodo de tiempo (más del 10% de la vida del organismo).

Toxicidad del desarrollo: Efectos adversos en el embrión y/o feto tras exponerse durante el periodo prenatal.

Toxicidad reproductiva: Efectos adversos en la fertilidad y reproducción.

Toxicocinéticos: Descripción de la absorción, distribución, metabolismo y secreción de una sustancia química en el cuerpo.

Toxicodinámicos: Descripción de la interacción entre un agente tóxico y los tejidos en el que ejerce efectos adversos.

Umbral: Dosis o concentración de exposición de un agente bajo el que un efecto indicado no se observa o se espera que ocurra.

Umbral de exposición humana (de Preocupación Toxicológica): Valor genérico de exposición humana para sustancias químicas dentro de una clase estructural particular, por debajo de la cual no habría riesgo apreciable contra la salud.

Umbral de regulación: normativa del gobierno americano que permite la regulación de los materiales en contacto con los alimentos presentes únicamente en bajos niveles en la dieta por un procedimiento abreviado.

PARA MÁS INFORMACIÓN

Puede encontrar más detalles sobre los principios y metodología descrita en esta monografía en:

Cheeseman, M.A., Machuga, E.J. and Bailey, A.B. (1999). A tiered approach to threshold of regulation. *Food and Chemical Toxicology*, **37**, 387-412.

Cramer, G.M., Ford, R.A. and Hall, R.L. (1978). Estimation of toxic hazard - a decision tree approach. *Food and Cosmetic Toxicology*, **16**, 255-276.

Frawley, J.P. (1967). Scientific evidence and common sense as a basis for food packaging regulations. *Food and Cosmetics Toxicology*, **5**, 293-308.

Gold, L.S., Sawyer, C.B., Magaw, R., Backman, G.M., de Veciana, M., Levinson, R., Hooper, N.K., Havender, W.R., Bernstein, L., Peto, R., Pike, M. and Ames, B.N. (1984). A carcinogenesis potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives*, **58**, 9-319.

Gold, L.S., Manley, N.B., Slone, T.H., Garfinkel, G.B., Ames, B.N., Rohrbach, L., Stern, B.R. and Chow, K. (1995). Sixth plot of the carcinogenic potency database: Results of animal bioassays published in the general literature 1989-1990 and by the National Toxicology Program through 1990-1993. *Environmental Health Perspectives*, **103**, (Suppl.8), 3-122.

ILSI Europe (2000). The Acceptable Daily Intake: A Tool for Ensuring Food Safety. By Diane Benford. ILSI Europe Concise Monograph Series. Brussels, Belgium. ISBN 1-57881-091-4.

ILSI Europe (1999). Significance of Excursions of Intake above the Acceptable Daily Intake (ADI). ILSI Europe Report Series. Brussels, Belgium. ISBN 1-57881-053-1.

Kroes, R., Galli, C., Munro, I., Schilter, B., Tran, L.-A., Walker, R. and Wurtzen, G. (2000). Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology*, **38**, 255-312.

Kroes, R., Renwick, A.G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J.G. and Wurtzen, G. (2004). Structure-based Thresholds of Toxicological Concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, **42**, 65-83.

Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E. and Sprenger, J.G. (1996). Correlation of a structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food and Chemical Toxicology*, **34**, 829-867.

Munro, I.C., Kennepohl, E. and Kroes, R. (1999). A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. *Food and Chemical Toxicology*, **37**, 207-232.

US Food and Drug Administration (1995). Food Additives: Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles; Final Rule. Federal Register 60, 36582-36596, Monday July 17, 1995.

World Health Organization (1995). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 859. WHO, Geneva, pp2-3.

World Health Organization (1997). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 868. WHO, Geneva, pp2-6.

World Health Organization (2001). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 901. WHO, Geneva, p3.

Otras Publicaciones de ILSI Europe

Concise Monographs

- Alcohol – Health Issues Related to Alcohol Consumption
- A Simple Guide to Understanding and Applying the Hazard Analysis Critical Control Point Concept
- Calcium in Nutrition
- Carbohydrates: Nutritional and Health Aspects
- Caries Preventive Strategies
- Concepts of Functional Foods
- Dietary Fibre
- Food Allergy
- Food Biotechnology – An Introduction
- Functional Foods – From Science to Health and Claims
- Genetic Modification Technology and Food – Consumer Health and Safety
- Healthy Lifestyles – Nutrition and Physical Activity
- Microwave Ovens
- Nutrition and Genetics – Mapping Individual Health
- Nutrition and Immunity in Man
- Nutritional and Health Aspects of Sugars – Evaluation of New Findings
- Nutritional Epidemiology, Possibilities and Limitations
- Oral and Dental Health - Prevention of Dental Caries, Erosion, Gingivitis and Periodontitis
- Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention
- Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health
- The Acceptable Daily Intake – A Tool for Ensuring Food Safety
- Threshold of Toxicological Concern (TTC)
- Type 2 Diabetes – Prevention and Management

Reports

- Addition of Nutrients to Food: Nutritional and Safety Considerations
- An Evaluation of the Budget Method for Screening Food Additive Intake
- Antioxidants: Scientific Basis, Regulatory Aspects and Industry Perspectives
- Applicability of the ADI to Infants and Children
- Approach to the Control of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)
- Assessing and Controlling Industrial Impacts on the Aquatic Environment with Reference to Food processing
- Assessing Health Risks from Environmental Exposure to Chemicals: The Example of Drinking Water
- Campylobacters as Zoonotic Pathogens: A Food Production Perspective
- Considering Water Quality for Use in the Food Industry
- Consumer Understanding of Health Claims
- Detection Methods for Novel Foods Derived from Genetically Modified Organisms
- Exposure from Food Contact Materials
- Foodborne Protozoan Parasites
- Foodborne Viruses: An Emerging Problem
- Food Consumption and Packaging Usage Factors
- Food Safety Management Tools
- Food Safety Objectives – Role in Microbiological Food Safety Management
- Functional Foods in Europe – International Developments in Science and Health Claims
- Functional Foods – Scientific and Global Perspectives
- Guidance for the Safety Assessment of Botanicals and Botanical Preparations for Use in Food and Food Supplements
- Markers of Oxidative Damage and Antioxidant Protection: Current status and relevance to disease
- Method Development in Relation to Regulatory Requirements for the Detection of GMOs in the Food Chain
- *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) and the Food Chain
- Nutrition in Children and Adolescents in Europe: What is the Scientific Basis?
- Overview of the Health Issues Related to Alcohol Consumption

- Overweight and Obesity in European Children and Adolescents: Causes and Consequences – Prevention and Treatment
- Packaging Materials: 1. Polyethylene Terephthalate (PET) for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 2. Polystyrene for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 3. Polypropylene as a Packaging Material for Foods and Beverages
- Packaging Materials: 4. Polyethylene for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 5. Polyvinyl Chloride (PVC) for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 6. Paper and Board for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 7. Metal Packaging for Foodstuffs
- Recontamination as a Source of Pathogens in Processed Foods – A Literature Review
- Recycling of Plastics for Food Contact Use
- Safety Assessment of Viable Genetically Modified Micro-organisms Used in Food
- Safety Considerations of DNA in Foods
- *Salmonella* Typhimurium definitive type (DT) 104: A multi-resistant Salmonella
- Significance of Excursions of Intake above the Acceptable Daily Intake (ADI)
- The Safety Assessment of Novel Foods and Concepts to Determine their Safety in use
- Threshold of Toxicological Concern for Chemical Substances Present in the Diet
- Transmissible Spongiform Encephalopathy as a Zoonotic Disease
- Trichotheceles with a Special Focus on DON
- Using Microbiological Risk Assessment (MRA) in Food Safety Management
- Validation and Verification of HACCP

Para ordenar

ILSI Europe a.i.s.b.l.
83 Avenue E. Mounier, Box 6
B-1200 Brussels, Belgium
Phone (+32) 2 771 00 14, Fax (+32) 2 762 00 44
E-mail: publications@ilsieurope.be

ILSI Europe's Concise Monographs and Report Series can be downloaded from
<http://europe.ilsii.org/publications>

ISBN 9789078637141



9 789078 637141