

1. Introducción

El descubrimiento, innovación, desarrollo y aplicación de nuevas sustancias y mezclas químicas, aunque ha permitido mejorar las condiciones de vida de la población, ha ocasionado efectos desfavorables para la salud humana, animal y el medio ambiente.

La prevención y el control sanitario de riesgos asociados a la exposición a sustancias y mezclas químicas peligrosas es fundamental para disminuir y prevenir problemas de salud humana y animal y del medio ambiente. Dichos problemas pueden ser el resultado de exposiciones a corto y largo plazo.

De las más de 100.000 sustancias químicas que existen, tan solo de un porcentaje pequeño se sabe su potencial peligrosidad y está controlado el riesgo que conlleva su utilización de acuerdo a sus patrones de uso (concentraciones de la sustancia en el producto, dilución, forma, frecuencia y duración de la aplicación, población expuesta y vías de exposición, entre otros). Quiere esto decir que se necesitan políticas de control que garanticen la protección de la salud humana, animal, el medio ambiente y los recursos naturales a lo largo de todo el ciclo de vida de la sustancia o producto químico durante su fabricación, almacenamiento, transporte, comercialización, uso y eliminación.

Debemos conocer, y comprender las definiciones de sustancias y mezclas químicas que nos ayudarán a conocer la normativa y los criterios de determinación de la peligrosidad de las mismas. Son sustancias, aquellos elementos químicos y sus compuestos en estado natural, o los obtenidos mediante cualquier procedimiento de producción, incluida la síntesis. En este sentido, forman parte de esta definición los aditivos necesarios para conservar la estabilidad de la sustancia así como las impurezas que resulten del procedimiento utilizado, mientras que se excluyen de la definición de sustancia aquellos disolventes que pueden separarse sin afectar a la estabilidad ni modificar la composición. Las mezclas químicas son la unión de dos o más sustancias.

Los efectos de la exposición a cualquier sustancia y/o mezcla, dependen de la dosis, la duración, el nivel y fuentes de exposición, los hábitos y características personales y de la presencia de otras sustancias químicas. Por ello, cada vez es más importante evaluar la toxicidad de las sustancias y mezclas químicas en su conjunto.

Para dar una visión práctica a la problemática, se puede tomar como ejemplo el yodo. El yodo es un elemento natural necesario para el mantenimiento de una salud óptima pero la exposición a niveles altos de yodo, estable o radiactivo, puede producir daño en la glándula tiroidea. El yodo es un elemento natural que se encuentra en el agua de mar y en ciertas rocas y sedimentos. Hay formas radiactivas y no radiactivas de yodo, es decir existen distintas fuentes de yodo a las que estamos expuestos. Además de existir el yodo como elemento natural, también se usa formando parte de mezclas químicas, entre otros, en productos desinfectantes para limpiar superficies (en diferentes tipos de instalaciones, incluso en granjas para los animales), en envases para almacenaje, en jabones para la piel, en vendajes, e incluso para la purificación del agua. El yodo también se añade a sales de mesa con el fin de asegurar que todas las personas tengan un aporte suficiente de yodo en su dieta. También se podría considerar el yodo radiactivo por su uso en exámenes médicos y para tratar ciertas enfermedades; la mayoría de las formas radiactivas del yodo se transforman rápidamente (de segundos a días) a elementos estables que no son radiactivos. Por tanto, de acuerdo a todas estas fuentes potenciales de yodo, dependiendo de las concentraciones finales de exposición alcanzadas en el hombre, estas pueden llegar a generar efectos adversos para la salud, de ahí que la acumulación de yodo en el organismo pueda ser superior a los niveles establecidos como seguros. Este hecho puede ocurrir, en general, con todas las sustancias y mezclas químicas, por ello hoy en día compete a las Agencias Reguladoras la evaluación de la seguridad de uso de sustancias y mezclas químicas que presentan peligrosidad.

En el mundo de las sustancias y mezclas, las legislaciones que desarrollan su comercialización, han tratado a lo largo de los años de mejorarse para intentar disminuir el desarrollo de enfermedades relacionadas con la exposición a productos químicos (enfermedades cardiovasculares y respiratorias, enfermedades consecuencia de sensibilizaciones alérgicas cutáneas e inhalatorias y cáncer, entre otras). El número de sustancias y mezclas químicas a las que el hombre y el medio ambiente están continuamente expuestos es potencialmente enorme y la mayoría de las veces la identidad y las concentraciones son desconocidas, lo que hace que se cuestione si es posible el estudio de la peligrosidad de la combinación. Por ello, usualmente tanto el análisis del riesgo para el hombre como el análisis del riesgo para el medio ambiente se focaliza principalmente sobre la exposición de sustancias químicas individuales considerando principalmente una única fuente de exposición.

Los requerimientos para la evaluación de la peligrosidad y/o el riesgo de los productos químicos presentes en el mercado europeo están impuestos en legislaciones específicas de la Unión Europea (UE), dependiendo principalmente del uso previsto del producto. Estos productos, por ejemplo, biocidas, pesticidas, alimentos o aditivos alimentarios, o medicamentos, entre otros, pueden consistir solo de una sustancia química individual o bien de mezclas de diversas sustancias químicas. En general, la composición de estos productos es conocida y suelen estar individualmente bien evaluados, pero en casos de productos formulados que se usan en combinación, como por ejemplo la aplicación de productos destinados a la protección de plantas, o en el ámbito de uso de higiene personal y doméstica, el riesgo resultante de estos productos combinados generalmente no está evaluado. Algo similar puede suceder con respecto a la peligrosidad y/o evaluación del riesgo cuando se consideran fuentes adicionales de exposición, tales como por ejemplo la exposición ocupacional o laboral de un pesticida junto con la exposición por ingesta de alimentos contaminados. Adicionalmente, pueden existir mezclas no-intencionales generadas durante los procesos de producción, o encontradas en matrices medioambientales (Tabla 1) (Kienzler *et al.* 2016).

Tabla 1. Tipos de mezclas, caracterización y regulación relacionada.

Tipo de mezcla	Definición	Caracterización	Evaluación	Ejemplo de regulación relacionada
Intencional	Producto formulado y registrado como tal	Composición bien conocida	Basada en las propiedades de los constituyentes mediante ensayos llevados a cabo con el producto final	Biocidas, medicamentos, aditivos alimentarios, etc
No-intencional	Mezcla generada durante la producción, transporte o utilización	La composición puede ser conocida o desconocida	Basada en la mezcla total si la composición es desconocida	
Co-incidental	Originada a partir de diversas fuentes	Composición desconocida, que varía en espacio y tiempo	Generalmente no requerida	a) regulación relacionada agua/suelo/aire b) exposición laboral c) exposición humana a múltiples sustancias químicas presentes en el alimento y en el agua de bebida

Las metodologías para evaluar los efectos combinados de las sustancias químicas se vienen desarrollando en el campo científico y en las agencias reguladoras, aunque no existe un protocolo sistemático de actuación que integre las diferentes legislaciones. Un marco de trabajo ampliamente aceptado para la evaluación de la peligrosidad y/o el riesgo por la exposición combinada a múltiples sustancias químicas, fue desarrollado en el 2007 en Washington, USA, por la *World Health Organization (WHO) / International Programme on Chemical Safety (IPCS)* (Meek *et al.* 2016). En esta reunión de trabajo se hizo especial hincapié en el uso de una terminología común para todas las agencias reguladoras para describir aspectos de exposición y efectos de mezclas químicas. Así se recomendó que la descripción de la exposición a «múltiples sustancias químicas por una vía única» fuera distinguida de la

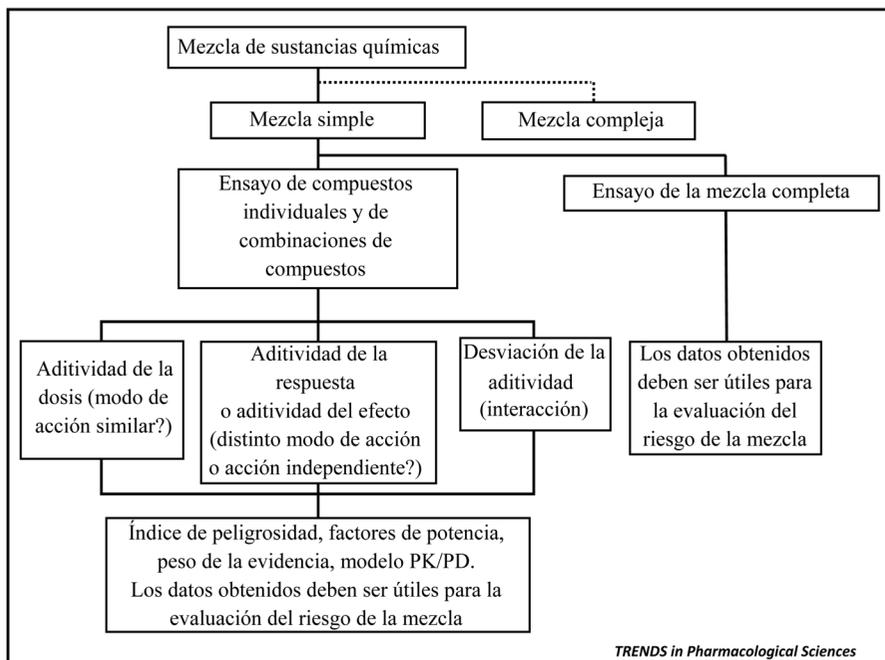
exposición a «*múltiples sustancias químicas por múltiples vías*» (referenciada esta última por muchas legislaciones como exposición «acumulativa»).

Relevante también para la evaluación del riesgo de mezclas químicas es el término «*modo de acción*» que puede ser definido como la secuencia biológica de los acontecimientos claves que conducen a un efecto biológico soportado por observaciones experimentales y por datos mecanísticos (Sonich-Mullin *et al.* 2001).

En la exposición combinada a múltiples sustancias químicas, también se tiene en cuenta, para la inducción de efectos críticos, si los componentes actúan con un modo de acción similar o por diferentes modos de acción. Es decir, «*modo de acción único*» o «*múltiples modos de acción*» que a menudo se compatibilizan con el término «mezclas simples» y «mezclas compuestas o complejas», respectivamente. Esto permite distinguir mezclas con un número limitado de sustancias, de aquellas mezclas con un gran número de sustancias, o también para distinguir «mezclas de composición conocida», de «mezclas de composición desconocida o variable».

Un esquema general para la evaluación de la seguridad de mezclas simples se presenta en la Figura 1 (Groten *et al.* 2001). Este esquema se inicia entre el ensayo, bien de mezclas simples con componentes individuales dentro de la mezcla, o mezclas complejas. La mayor dificultad supone el estudio de la toxicidad de una mezcla compleja, es decir una mezcla entera o completa sin identificar el tipo de interacciones que pueden tener lugar entre las sustancias químicas individuales potencialmente presentes. Por el contrario, si se tiene suficiente información de los componentes individuales (mezclas simples), si se observan efectos en los estudios de toxicidad, si se determina la relación dosis-efecto (estudios con concentraciones altas y concentraciones tan bajas como estas sean realísticas), estos datos pueden ser usados para caracterizar la peligrosidad tras una exposición de una mezcla, y finalmente poder llegar a la evaluación del riesgo.

Figura 1. Evaluación de la seguridad de mezclas de sustancias químicas.



Para ambos tipos de evaluación de mezclas simples (basado en ensayos con los componentes individuales) o mezclas complejas (basado en ensayos con la mezcla entera), el fin descrito en la Figura 1 es una evaluación cuantitativa que conducirá a una completa caracterización del riesgo, incluyendo incertidumbres. En este punto final de la evaluación del riesgo destaca el denominado «índice de peligrosidad», originalmente propuesto por la *Environmental Protection Agency* de los Estados Unidos (USEPA, 1986) que es calculado a partir de la peligrosidad de los componentes individuales y la peligrosidad de cada componente adicionado a la mezcla, tomándose en cuenta también los efectos o acciones conjuntas de aditividad, antagonismo y sinergismo para mezclas binarias de sustancias químicas, en función a la información de los compuestos individuales. La Figura 1 presenta un esquema inicial con el fin de estimular la evaluación de la seguridad de mezclas de sustancias químicas, soportando la necesidad de utilizar la mayor información de la toxicidad de los componentes y mezclas químicas, métodos o ensayos toxicológicos aplicados, técnicas consideradas como herramientas poderosas,

estudios dentro del área de la proteómica y toxico-genómica que aporten mayor información sobre los mecanismos de toxicidad, expertos y experiencia (Fay y Feron 1996; Feron *et al.* 1998).

Debido al desarrollo industrial, es evidente que cada vez más nos enfrentamos al entendimiento de la legislación en materia de sustancias y mezclas químicas que presentan peligrosidad. Esta monografía aborda y presenta de forma práctica la Reglamentación sobre la evaluación del riesgo de sustancias y mezclas químicas que presentan peligrosidad, Reglamentación contemplada en la legislación de la UE, con el objetivo de facilitar su comprensión y ayudar a adquirir conocimientos para su práctica en este campo legislativo de gran demanda social.

