

Parte I: Toxicología de las mezclas

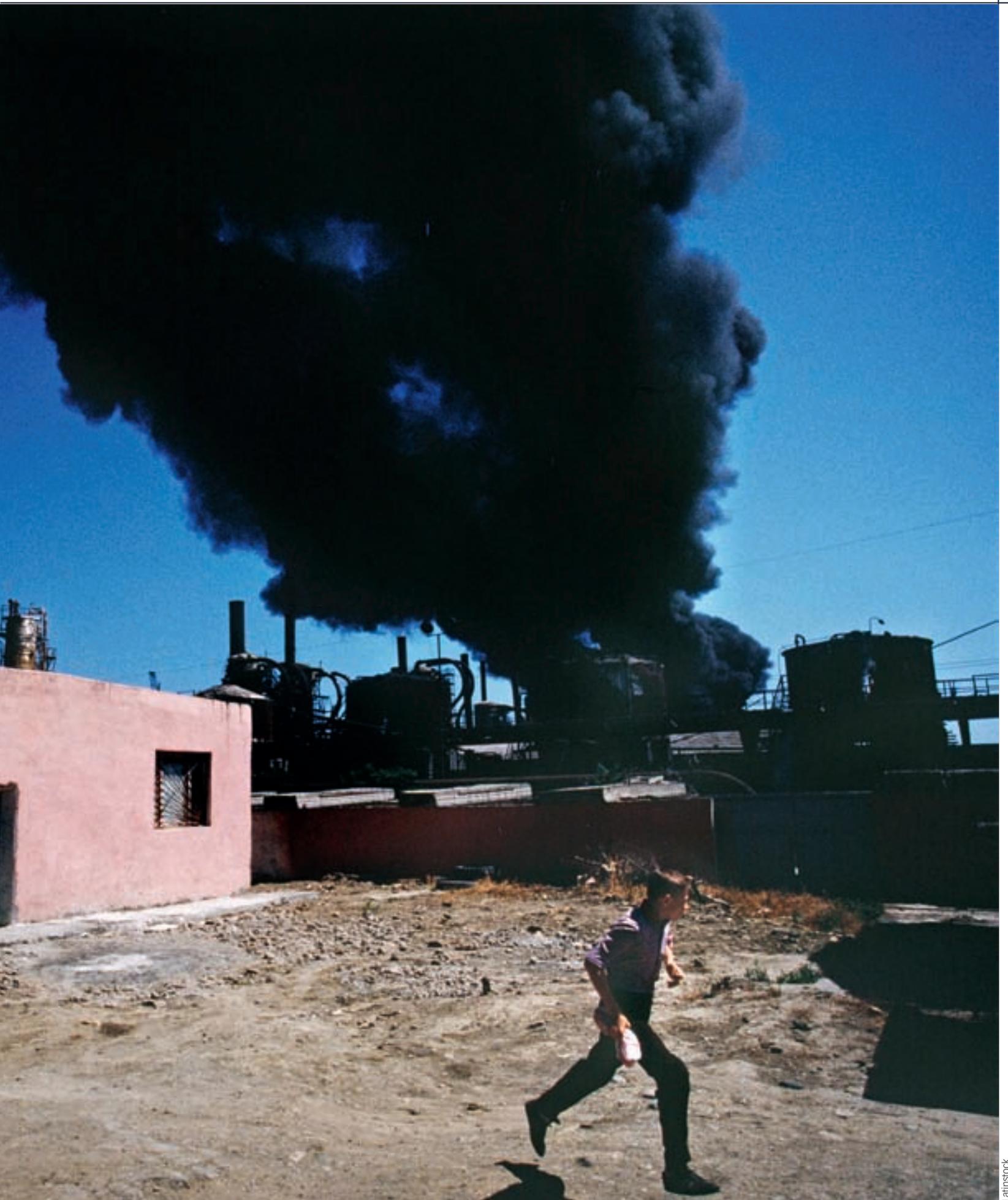
Accidentes industriales que originan

NUBES MULTICOMPONENTES

La evaluación de las consecuencias derivadas de accidentes industriales que implique la emisión y dispersión en aire de mezclas de sustancias tóxicas es un tema no suficientemente resuelto en la literatura técnica y científica. Por ello iniciamos con este artículo una prospección bibliográfica del «estado del arte» de esta materia y la propuesta de procedimientos que permitan abordar las evaluaciones de riesgos realizadas en las instalaciones de proceso, almacenamiento y distribución de productos químicos tóxicos, donde se pueden producir los citados accidentes. Dada la amplitud del tema, el estudio se ha subdividido en tres partes. En este primer artículo se abordan los efectos tóxicos por inhalación de mezclas de sustancias. En el segundo se exponen las metodologías para determinar las dosis o concentraciones de las nubes multicomponentes y los criterios para establecer las zonas de planificación de acuerdo con la legislación española. En el tercer artículo se desarrolla un ejemplo que aplica los procedimientos propuestos en los artículos anteriores, que facilita la mejor comprensión de las metodologías.

Por **E. GONZÁLEZ FERRADÁS ***. Doctor en Química. Profesor de la Universidad de Murcia. Dpto. de Ingeniería Química. Facultad de Química. Campus de Espinardo. Universidad de Murcia (ferradas@um.es). **E. GONZÁLEZ DUPERÓN**. Doctora en Química. Colaboradora de investigación. **M.V. MÍNGUEZ CANO**. Ingeniero químico. Colaboradora de investigación. **J. RUÍZ GIMENO**. Químico. Profesor de la Universidad de Murcia. **P. GARCÍA LORENTE**. Ingeniero químico. Colaborador de investigación.





Latinstock

En las últimas décadas la industria química ha experimentado un elevado desarrollo como respuesta a la creciente demanda de nuevos productos utilizados directamente como materiales finales o como intermedios en otras actividades productivas, lo que la convierte en uno de los sectores con mayor dinamismo innovador. Pero en muchas ocasiones estos productos tienen características peligrosas que pueden originar accidentes industriales graves, tales como incendios, explosiones o impactos tóxicos o ecotóxicos, que podrían afectar a los propios trabajadores y a la población circundante y ocasionar daños en las instalaciones, edificaciones próximas o elementos ambientales vulnerables.

Entre los accidentes citados, la emisión de productos químicos al aire y la subsiguiente formación e impacto de nubes tóxicas constituyen una de las tipologías de mayor peligrosidad, dada la posibilidad de afectar a grandes extensiones del territorio en cortos periodos de tiempo y por la dificultad de aplicar medidas que mitiguen los efectos una vez producida la emisión y dispersión en aire. Por ello resulta evidente la necesidad de efectuar evaluaciones de riesgos predictivas realistas que, en función de los resultados, sirvan para reforzar las medidas preventivas y, en la medida de lo posible, prever las medidas de protección más idóneas.

Los mecanismos puestos en juego en los fenómenos dispersivos de las sustancias en aire son muy complejos, habiéndose desarrollado modelos fluidodinámicos que se han implementado en diversos programas informáticos para facilitar el cálculo de los perfiles concentración-distancia en un instante dado o la evolución concentración-tiempo en un punto del recorrido de la nube. Pero cabe indicar que algunos de los criterios y parámetros utilizados en los citados modelos son diferentes, de tal

manera que para un mismo escenario los resultados obtenidos pueden ser significativamente distintos, lo que plantea serias incertidumbres a la hora de decidir la selección del modelo o programa más realista. Así pues, sería necesario aunar esfuerzos y la «puesta en común» de los investigadores en este campo para desarrollar y seleccionar metodologías que puedan aplicarse con suficiente rigor y fiabilidad a los diferentes

La emisión de productos tóxicos al aire y la subsiguiente formación e impacto de nubes constituye una de las tipologías de accidente de mayor peligrosidad en la industria química

escenarios que pueden presentarse en las instalaciones industriales.

Uno de los temas que no ha sido abordado en toda su extensión en la literatura técnica y científica es la formación accidental de nubes multicomponentes, tanto en relación con la evaluación de la dispersión en aire de estas mezclas, como del establecimiento de criterios de toxicidad que tengan en cuenta la acción conjunta y simultánea de los diferentes componentes, diferenciando sus modos de acción. Con relación a estos planteamientos se ha estimado de interés llevar a cabo una prospección bibliográfica sobre «el estado del arte» actual de este tema y proponer una metodología que permita abordar el análisis de consecuencias de este tipo de accidentes, con objeto de establecer las zonas de planificación (intervención y alerta), de acuerdo con los criterios de la legislación española,



Latinstock

promulgada en el Real Decreto 1196/2003, de 19 de septiembre⁽¹⁾. Dada la extensión de estos temas, el estudio se subdivide en tres partes que se publican en sendos artículos de esta revista. Este primero aborda los efectos tóxicos agudos sobre los seres humanos que pueden provocar las mezclas multicomponentes en aire derivadas de situaciones de emergencia, proponiéndose un método para cuantificar los efectos.

El segundo artículo expone una metodología para determinar las concentraciones en aire de los componentes de las mezclas, considerando cada una de ellas como una única sustancia con propiedades ponderadas respecto a la de los componentes que la forman, proponiendo criterios para determinar las zonas de planificación.

En el tercer artículo se desarrolla un ejemplo práctico aplicando los criterios y metodologías expuestas en los anteriores, lo que facilita la mejor comprensión de los procedimientos.

La toxicidad de las mezclas: antecedentes

Si bien en las últimas dos décadas se han producido notables contribuciones al estudio de la toxicología de mezclas –Yang *et al.*⁽²⁾ y Mumtaz *et al.*⁽³⁾–, aún no se dispone de metodologías específicas para la evaluación de los efectos provocados por la inhalación simultánea de sustancias a elevadas concentraciones. La mayor parte de las publicaciones relacionadas con las mezclas de tóxicos hacen referencia a los ámbitos de la Higiene Industrial, la Calidad Ambiental y la Seguridad Alimentaria, y tratan de evaluar efectos crónicos o subcrónicos, cuyas características y conclusiones no son extrapolables en la mayoría de los casos a las exposiciones agudas, dado que las respuestas biológicas en estos casos pue-

Tabla 1. Comportamientos e interacciones toxicológicas que se pueden producir como consecuencia de la exposición a mezclas de tóxicos.

TIPOS BÁSICOS DE INTERACCIÓN	SUBTIPOS
SIN INFLUENCIA: Ningún componente tóxico influye en el nivel de efectos individuales que provocan los demás.	NO INTERACCIÓN (CON EFECTOS INDEPENDIENTES): Los efectos tóxicos provocados por un componente sobre un determinado órgano o sistema no se modifican por la presencia de otros componentes que son tóxicos para otros órganos o sistemas.
	ADITIVIDAD: Los efectos de dos o más tóxicos sobre el mismo órgano o sistema pueden estimarse mediante una ley aditiva.
INTERACCIÓN: Los efectos de la mezcla son diferentes a la aditividad basada en las relaciones dosis-respuesta de los componentes individuales.	SINÉRGICO: El efecto de la mezcla es mayor que el estimado por aditividad de la toxicidad de los componentes.
	POTENCIACIÓN: Es un caso particular de sinérgico. Un componente que no tiene efecto tóxico sobre un órgano o sistema incrementa el efecto de un segundo componente sobre dicho órgano o sistema.
	ANTAGÓNICO: El efecto de la mezcla es menor que el estimado por aditividad de la toxicidad de los componentes.
	INHIBICIÓN: Un componente que no tiene efecto tóxico en cierto órgano o sistema, impide en parte el efecto esperado de un segundo componente sobre dicho órgano o sistema.
	ENMASCARAMIENTO: Los componentes «compiten» en el efecto que provocan sobre un órgano, de modo que disminuyen sus efectos entre sí, o bien uno anula el efecto de otro.

Nota: Se entiende por «efecto» la medida de la respuesta de la exposición a las sustancias tóxicas.

den ser diferentes a las producidas por las exposiciones crónicas. Por ejemplo, los efectos agudos de la exposición al benceno afectan predominantemente al sistema nervioso central produciendo narcosis, en tanto que la exposición crónica a un bajo nivel puede ocasionar la depresión de la médula ósea y a más largo plazo provocar leucemia –OCDE⁽⁴⁾–.

El estudio de la actuación conjunta sobre el organismo de varias sustancias tóxicas presenta una gran complejidad, debido a la diversidad de modos de acción y efectos posibles (independientes, aditivos, antagónicos y sinérgicos) expuestos en la tabla 1 –Mumtaz *et al.*⁽³⁾, Teuschler⁽⁵⁾, McCarty y Borget⁽⁶⁾, EPA^(7,8), Hertzberg *et al.*⁽⁹⁾, Mumtaz y Hertzberg⁽¹⁰⁾–.

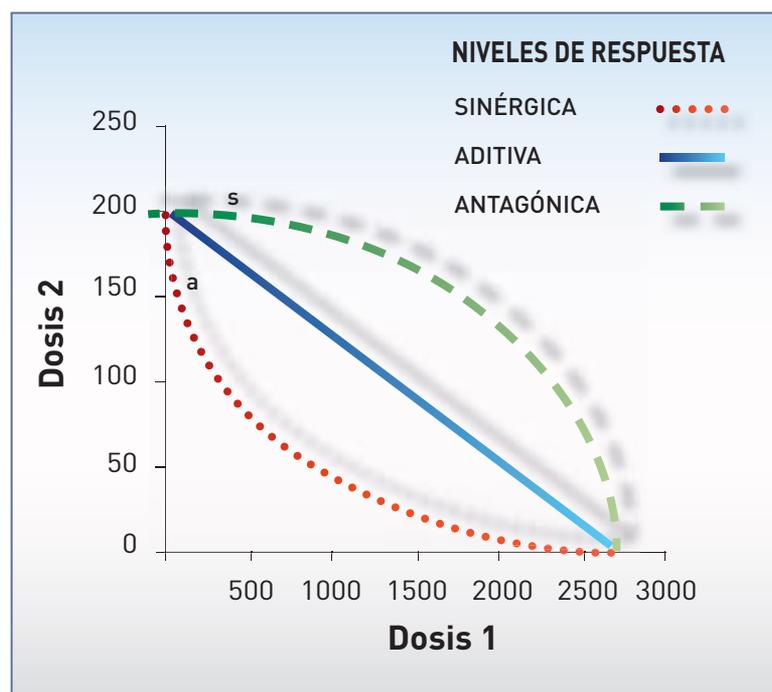


Figura 1. Isólofas de respuesta para mezclas binarias con comportamientos aditivo, sinérgico (s) o antagónico (a).

La figura 1 muestra de forma sencilla los comportamientos aditivo, sinérgico o antagónico para una mezcla de dos hipotéticos tóxicos (1 y 2) a través de líneas de isoeffecto. Como se observa, los ejes representan las dosis de ambos componentes y las líneas interiores definen diferentes proporciones entre ambos, hasta un máximo de 200 unidades genéricas de la sustancia 2 y de 2.700 unidades genéricas de la sustancia 1. Según esta representación, una dosis de 200 del componente 1 puro provocaría el mismo efecto que una dosis de 2.700 del componente 2 puro. La línea recta de isoeffecto indica que el comportamiento de la mezcla sigue una ley aditiva simple, mientras que las líneas discontinuas indican comportamientos antagónico o sinérgico, respectivamente.

Conviene observar que la ecuación de la recta aditiva es la siguiente:

$$\frac{D_2}{200} + \frac{D_1}{2.700} = 1 \quad (\text{Ec. 1})$$

que es la función representativa de la metodología del Índice de Peligro (*Ha-*

zard Index, HI), como se indica posteriormente.

La predicción de la magnitud y naturaleza de las interacciones que producen las mezclas de tóxicos en el organismo están afectadas por una gran incertidumbre, como consecuencia de la complejidad de las numerosas interacciones bioquímicas que conducen a los efectos finales, por lo que, en la mayoría de los casos, no se puede establecer a priori el tipo y nivel de afectación –EPA⁽¹¹⁾–.

En general, como punto de partida, puede indicarse que la evaluación de los efectos sobre la salud derivados de la exposición a mezclas de tóxicos se puede plantear a través de tres sistemas metodológicos –ATSDR⁽¹²⁾–:

- Los que disponen de datos toxicológicos concretos de las mezclas estudiadas.
- Los que se apoyan en datos toxicológicos de mezclas suficientemente similares.
- Los que parten de los datos toxicológicos de los componentes de la mezcla.

El primer sistema es el más adecuado y seguro para la estimación del peligro, dado que la interacción tóxica de los componentes de la mezcla ha sido evaluada y, por tanto, el análisis de los posibles efectos se basaría en el uso de índices de exposición específicos para ella. La investigación de dichos índices no suele llevarse a cabo, salvo para casos y utilidades muy concretas, por lo que se dispone de muy pocos datos toxicológicos de mezclas. Así, en el ámbito de la Higiene Industrial se han publicado valores límite para ciertos productos o composiciones, como cementos, humos de soldadura, materia particulada «inerte», hidrocarburos alifáticos gaseosos, asbestos, aceites minerales, etc. –Muntaz *et al.*⁽³⁾ e INSHT⁽¹³⁾–. En emergencias, donde las concentraciones son más elevadas, no se conoce la publicación de valores límite concretos para mezclas.

La evaluación de los efectos sobre la salud humana derivados de la exposición a mezclas de tóxicos se puede plantear por medio de tres sistemas metodológicos

El segundo sistema metodológico se basa en la idea de que los efectos de una mezcla pueden conocerse a partir de la toxicología de otras suficientemente similares –EPA^(8,11)–, que son aquellas que tienen los mismos componentes pero en proporciones ligeramente distintas, o las que tienen los mismos componentes mayoritarios en proporciones similares y siempre que los minoritarios tengan niveles toxicológicos menores a los mayoritarios. Debe verificarse también que los componentes afecten al mismo órgano-diana y tengan la misma ruta metabólica e iguales



Latinstock

efectos. Por ejemplo, se considera que los combustibles de aviación tipo JP-5 de diferentes procedencias son mezclas suficientemente similares al estar fabricados bajo especificaciones estrictas y uniformes y, por tanto, las diferencias cualitativas y cuantitativas son mínimas. Por consiguiente, se supone que los efectos tóxicos de estos combustibles de distintas procedencias son muy similares. Sin embargo, para las gasolinas, la utilización de este método conlleva cierto grado de incertidumbre, ya que estos combustibles pueden tener amplios rangos de formulación. Tampoco en este caso se han encontrado publicaciones relevantes, y menos aún para su aplicación a los accidentes aquí considerados.

El procedimiento más habitual para abordar el problema de la determinación de los efectos de mezclas es aquel que utiliza los índices toxicológicos o límites de exposición de los componentes que las forman, tal y como lo recomiendan ACGIH⁽¹⁴⁾, EPA^(7,8,11), NIOSH⁽¹⁵⁾ y OSHA⁽¹⁶⁾, siendo el más utilizado en los ámbitos de la Higiene Industrial, Calidad Ambiental y Seguridad Alimentaria y, por extensión, los autores de este trabajo lo proponen para evaluar conse-

cuencias derivadas de las emisiones accidentales de multicomponentes tóxicos, aunque conlleva incertidumbres de difícil evaluación.

A este tercer sistema pertenece el método basado en la aditividad de las dosis –Bliss⁽¹⁷⁾, Finney⁽¹⁸⁾–, que puede aplicarse a aquellas mezclas cuyos componentes tóxicos provoquen el mismo efecto,

actúen sobre el mismo órgano o sistema, con la misma ruta toxicológica, y no estén afectados por fenómenos de interacción (que corresponde al caso de «aditividad» de la tabla 1).

Los criterios e hipótesis cuantitativas de esta metodología son las siguientes –EPA⁽¹¹⁾–:

- El tipo de efecto provocado por las sustancias es igual pero las dosis de isoefectos son diferentes, de tal manera que dichas diferencias se mantienen en todo el rango del efecto. Este criterio hace que las pendientes de las relaciones cuantitativas dosis-respuesta de cada uno de los componentes deban ser iguales. En efecto, con referencia a la figura 2, donde se representan los PROBIT de efectos en función de las dosis para dos sustancias (A y B), si las pendientes fueran distintas las rectas se cruzarían en algún punto, lo que implica que en dicho punto las mismas dosis producirían los mismos efectos, lo cual estaría en contra del criterio de partida antes citado.

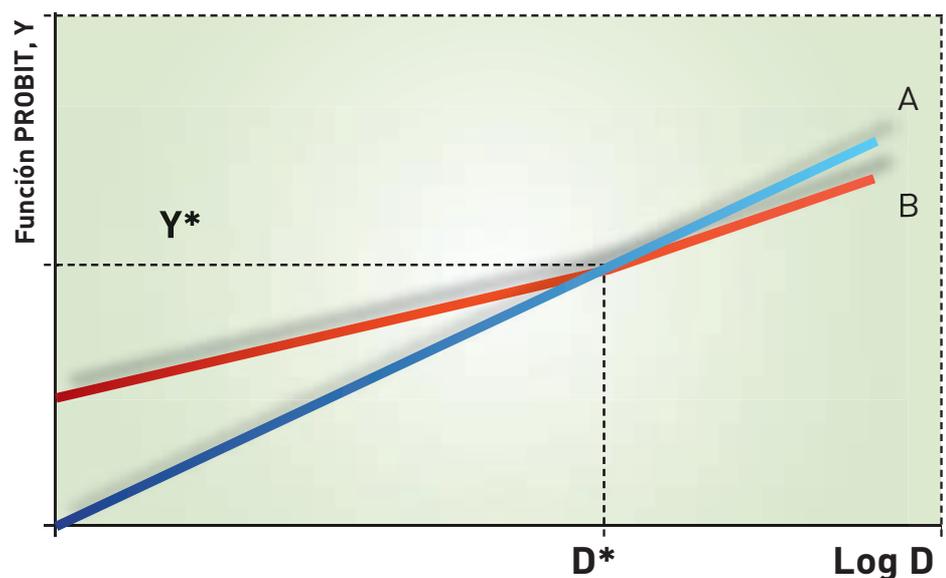


Figura 2. Relaciones dosis-respuesta de dos sustancias, A y B, de acuerdo con la metodología PROBIT, donde se supone que las pendientes son diferentes. Si así fuera, a partir de D^* habría un cambio de comportamiento, de manera que para $D < D^*$ el nivel de efectos de A sería inferior al de B, pero para $D > D^*$ ocurriría lo contrario.

■ Según lo anterior, las funciones PROBIT individuales que relacionan las dosis (D) y el efecto común (Y) de N sustancias que componen una determinada mezcla, pueden expresarse mediante las expresiones siguientes:

$$\begin{aligned}
 Y_A &= K_A + m \log D_A \\
 \dots \\
 Y_I &= K_I + m \log D_I \quad (\text{Ec. 2}) \\
 \dots \\
 Y_N &= K_N + m \log D_N
 \end{aligned}$$

donde $K_A \dots K_I \dots K_N$ pueden ser diferentes pero m es igual para todas las sustancias, tal y como lo exige el primer criterio.

Para simplificar, en la figura 3 se representan las funciones PROBIT de un determinado efecto para tres componentes de la mezcla (A, I y N).

■ Se selecciona como referencia uno de los componentes, por ejemplo el menos tóxico (que en la figura 3 es el A), y se define la potencia de toxicidad relativa del componente I respecto a la

referencia, p_I , mediante la relación siguiente:

$$p_I = \frac{D_A}{D_I} \quad (\text{Ec. 3})$$

donde D_A y D_I son las dosis de A e I que producen el mismo efecto.

■ Para obtener los valores de p de las distintas sustancias se igualan sus ecuaciones PROBIT con la de referencia A. Así, para el componente I se verifica:

$$\begin{aligned}
 K_I + m \log D_I &= K_A + m \log D_A = \\
 K_A + m \log p_I \cdot D_I & \quad (\text{Ec. 4})
 \end{aligned}$$

Operando con el primer y último miembro de la ecuación anterior se obtiene:

$$p_I = 10^{\frac{K_I - K_A}{m}} \quad (\text{Ec. 5})$$

Dado que el exponente $\frac{K_I - K_A}{m}$ es constante, también lo es p_I .

■ La idea de dosis aditiva sugiere que la respuesta (esto es, el nivel de efectos) a cualquier mezcla de N químicos (Y_m)

La metodología del Índice de Peligro se basa en el concepto de aditividad de la dosis y está especialmente indicada para evaluar los efectos no cancerígenos de una mezcla a partir de la información toxicológica de sus componentes

se puede estimar a través de la siguiente expresión:

$$Y_m = K_A + m \log (D_A + \dots + p_I \cdot D_I + \dots + p_N \cdot D_N) \quad (\text{Ec. 6})$$

donde se han sustituido en la función PROBIT de A las dosis equivalentes de las otras N-1 sustancias. Esta ecuación es el punto de partida para deducir la expresión cuantitativa de la metodología denominada Índice de Peligro que se comenta posteriormente.

Aunque el concepto de dosis aditiva es adecuado para aquellas mezclas cuyos componentes afectan al mismo órgano-diana y a través del mismo modo de acción, Plackett y Hewlett⁽¹⁹⁾, Svendsgaard y Hertzberg⁽²⁰⁾ han sugerido que estos requerimientos son demasiado «estrictos», proponiendo que para las mezclas con componentes minoritarios en los que se haya constatado que la respuesta es lineal, puede ser aplicable el método de dosis aditiva, aunque el modo de acción de los componentes no sea igual a los mayoritarios. Omae⁽²¹⁾ indica que el método HI se puede aplicar también a sustancias que originen efectos similares sobre el mismo órgano-diana.

La dosis aditiva está implícita también en el método de dosis tóxica de órgano-diana (TTD) y en el del factor de equivalencia tóxica (TEF), comentados más adelante.

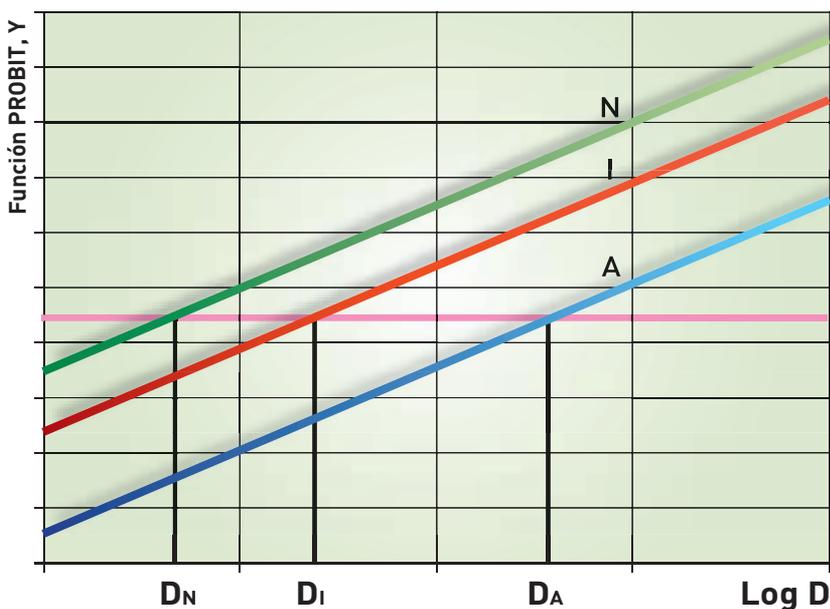


Figura 3. PROBITs de efecto para diferentes componentes de la mezcla (A,...,I,...,N). Las dosis $D_A, \dots, D_I, \dots, D_N$ ocasionarían individualmente el mismo nivel de efecto.

El método del Índice de Peligro (HI) para las mezclas

La metodología del Índice de Peligro (*Hazard Index*, HI) se basa en el concepto de aditividad de la dosis y está especialmente indicada para evaluar los efectos no cancerígenos de una mezcla a partir de la información toxicológica de sus componentes.

EPA adoptó la expresión *Hazard Index* (HI) para referirse a este método, que aparece originariamente en 1972. Este parámetro es usado o recomendado por varias agencias como ACGIH⁽¹⁴⁾, EPA⁽¹¹⁾, National Academy of Sciences⁽²²⁾, National Research Council (NRC)⁽²³⁾ y OSHA⁽¹⁶⁾.

El método se basa en referir las exposiciones o dosis de cada componente de la mezcla con su respectivo valor o dosis límite. La ecuación general del Índice de Peligro (HI) para una mezcla de N componentes tóxicos que produzcan el mismo efecto es:

$$HI = \frac{D_A}{VL_A} + \dots + \frac{D_I}{VL_I} + \dots + \frac{D_N}{VL_N} \quad (\text{Ec. 7})$$

donde D_I es el nivel de exposición o dosis del componente I y VL_I el valor o dosis límite para dicho componente. Cada uno de los sumandos recibe la denominación de Cociente de Peligro (*Hazard Quotient*, HQ), por lo que la ecuación 7 puede expresarse también mediante:

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i \quad (\text{Ec. 8})$$

Si el valor numérico del Índice de Peligro excede la unidad, indica que se ha sobrepasado el nivel de peligro establecido para dicha mezcla, mientras que si es inferior a la unidad no llegará a producirse dicho efecto.

Este índice puede utilizarse también para estudios toxicológicos prelimina-



Latinstock

res de mezclas de compuestos que causen efectos diferentes sobre el mismo órgano, proporcionando así una primera información probablemente conservadora de su peligrosidad, aunque este análisis tiene sólo carácter orientativo y siempre debe considerarse con las evidentes reservas.

El método del Índice de Peligro no considera ningún tipo de interacción entre las sustancias que componen la mezcla. Por lo tanto:

- Si se producen interacciones de tipo sinérgico entre dos o más componentes, el efecto tóxico de la mezcla será superior al estimado por el Índice de Peligro.
- Si, por el contrario, se dan interacciones de tipo antagónico (bien por inhibición o por enmascaramiento tóxicos), el efecto de la mezcla será

inferior al que determina el índice (figura 1).

Una contribución de este trabajo que estimamos de interés es la deducción de la ecuación 7, que se expone a continuación:

- Se parte de la ecuación 6, que es la expresión general utilizada para determinar los efectos de una mezcla por adición de las dosis de sus componentes.

$$Y_m = K_A + m \log (D_A + \dots + p_I \cdot D_I + \dots + p_N \cdot D_N) \quad (\text{Ec. 6})$$

- Para una dosis $x \cdot VLA$ (donde x puede ser igual, menor o mayor que la unidad), el PROBIT del componente A, Y_{xVLA} se expresa mediante:

$$Y_{xVLA} = K_A + m \log (x \cdot VL_A) \quad (\text{Ec. 9})$$

■ Si los efectos de una mezcla de N componentes, Y_M , son iguales a los producidos por una dosis de A igual a $x \cdot VL_A$, se tiene:

$$Y_M = K_A + m \log (D_A + \dots + p_I \cdot D_I + \dots + p_N \cdot D_N) = K_A + m \log (x VL_A) \quad (\text{Ec. 10})$$

de donde:

$$D_A + \dots + p_I \cdot D_I + \dots + p_N \cdot D_N = x VL_A \quad (\text{Ec. 11})$$

o bien:

$$\frac{D_A}{VL_A} + \dots + \frac{p_I D_I}{VL_A} + \dots + \frac{p_N D_N}{VL_A} = x \quad (\text{Ec. 12})$$

■ La definición de potencia de toxicidad relativa –ecuación 3– implica que:

$$VL_A = \dots = p_I \cdot VL_I = \dots = p_N \cdot VL_N \quad (\text{Ec. 13})$$

o bien:

$$p_I = \frac{VL_A}{VL_I} ; \dots ; p_N = \frac{VL_A}{VL_N} \quad (\text{Ec. 14})$$

Combinando las ecuaciones 12 y 14 se obtiene:

$$\frac{D_A}{VL_A} + \dots + \frac{D_I}{VL_I} + \dots + \frac{D_N}{VL_N} = x \quad (\text{Ec. 15})$$

que es la expresión cuantitativa del Índice de Peligro, siendo x el valor de HI.

Otras metodologías para la evaluación del riesgo de mezclas de químicos

Posteriormente a la metodología del Índice de Peligro, se ha propuesto el método de Dosis Tóxica en Órgano-Diana (*Target-organ Toxicity Dose*, TTD), que es una variante del primero. Este método permite la evaluación de mezclas en

las que no todos los componentes provocan el mismo tipo de efecto tóxico y tiene en cuenta que algunos componentes pueden afectar a más de un órgano. El procedimiento no es aplicable a la estimación del peligro en accidentes químicos, ya que no se recomienda para la evaluación de altas exposiciones y de efectos severos –ATSDR⁽¹²⁾–.

Un intento de perfeccionar el método HI es el denominado método del Peso de la Evidencia (*Weight Of Evidence*, WOE) –Mumtaz y Durkin⁽²⁴⁾, Muntaz *et al.*⁽²⁵⁾, Teuschler⁽⁵⁾–, propuesto con el objetivo de considerar las interacciones entre los efectos tóxicos de los componentes, de modo que se pueda predecir, aproximadamente, si el efecto tóxico global de la mezcla puede ser superior o inferior al previsto por el método del Índice de Peligro. Consiste en evaluar la información disponible sobre la acción tóxica conjunta de cada posible pareja de sustancias que forman la mezcla. Por cada dos sustancias (A y B) se determinan

dos factores binarios –denominados BINWOEs (*BIN*ary *W*eight *O*f *E*vidence)– con valores comprendidos entre -1 y $+1$. El primer factor evidencia de un modo cualitativo cómo el componente A modifica la capacidad tóxica del B y el segundo indica cómo el componente B altera la capacidad tóxica de A. Una mezcla compuesta de n sustancias requiere el cálculo de $n(n-1)$ factores BINWOEs. La obtención de cada BINWOE requiere evaluar información compleja sobre la acción tóxica conjunta de cada pareja de componentes, como, por ejemplo, los datos de la experimentación que señalen la dirección de la interacción (aditiva, sinérgica, ó antagónica), el nivel de conocimiento de los mecanismos toxicológicos que forman parte de la acción combinada, el nivel de fiabilidad del grado de interacción establecido, la ruta de exposición, la evaluación de los análisis experimentales «in vivo» o «in vitro», etc. Con el conjunto de factores binarios BINWOEs estimados se realiza un tratamiento



Latinstock

analítico que permite obtener una valoración global –WOEN–, que expresa las interacciones globales establecidas para la mezcla en estudio. El WOEN se utiliza como exponente de un factor de incertidumbre (UF_{Int}) que corrige el resultado del método del Índice de Peligro simple (HI), a través de la siguiente expresión:

$$HI_{Int} = HI \cdot UF_{Int}^{WOEN} \quad (\text{Ec. 16})$$

El HI_{Int} es el «Índice de Peligro corregido por las interacciones», de modo que si se produce antagonismo tóxico entre los componentes de la mezcla, el HI_{Int} resultará menor que el HI. Por el contrario, si se producen interacciones globales de tipo sinérgico entre los componentes, HI_{Int} resultará mayor que HI. Al igual que el método del Índice de Peligro simple, la experiencia sugiere que el método del Peso de la Evidencia debe ser aplicado para cada órgano-diana de forma individualizada. Como se deduce de lo anterior, la información requerida para aplicar este método se apoya en evaluaciones toxicológicas experimentales muy específicas de todas las parejas que se puedan formar con los componentes de la mezcla, por lo que, en la mayoría de los casos, resulta impracticable, dada la enorme diversidad y composiciones de mezclas que pueden utilizarse.

Otra propuesta aditiva para evaluar los efectos tóxicos de las mezclas es el método de Equivalencia Tóxica y Potencia Relativa. Ha sido aplicado para la evaluación de productos químicos muy similares, como es el caso de los policloro dibenzo-p-furanos (CDFs) o los bifenilos policlorados (PCBs) –Ahlborg *et al.*⁽²⁶⁾, ATDSR⁽²⁷⁾, Safe⁽²⁸⁾, Van den Berg *et al.*⁽²⁹⁾–, en los que son conocidos los efectos que provoca uno de los componentes, pero es menos completa la información toxicológica del resto de sustancias análogas, aunque se sabe que

ejercen efectos equivalentes y a través de las mismas rutas toxicológicas. El método estima factores de equivalencia tóxica (TEFs) para cada uno de estos componentes en relación al más tóxico (referencia), a través de estudios toxicológicos *in vitro* o *in vivo*. Al componente de referencia se le asigna un TEF unidad y para el resto se obtienen TEF inferiores. La valoración final consiste en multiplicar la concentración o dosis de cada componente por su factor TEF, y la suma de todos estos factores proporciona la equivalencia tóxica global de la mezcla respecto al componente de referencia.

Este método es generalmente inaplicable a situaciones de emergencia por multicomponentes tóxicos, dado que sólo es adecuado para la evaluación del peligro de sustancias muy similares y requiere una información toxicológica muy específica de la que, en la mayoría de los casos, no se dispone.

Metodología propuesta para la evaluación del peligro debido a la emisión accidental simultánea de varias sustancias tóxicas

Como se deduce de lo anterior, en la mayoría de los casos el único modo razonable de afrontar la estimación del peligro para planificar o evaluar las emergencias accidentales que dan lugar a nubes tóxicas multicomponentes es hacer uso del método del Índice de Peligro (HI). En la figura 4 se indica la situación de la metodología dentro de las diferentes alternativas antes citadas.

■ OSHA⁽¹⁶⁾ recomienda el uso del Índice de Peligro en ámbitos laborales utilizando la exposición y el PEL (*Permissible Exposure Limit*) para cada sustancia. Si la suma excede la unidad, también considera que la mezcla ha superado el límite permisible. Este organismo extiende el uso de esta me-

En la mayoría de los casos el único modo razonable de afrontar la estimación del peligro para planificar o evaluar las emergencias por nubes tóxicas multicomponentes es hacer uso del método del Índice de Peligro

todología a sustancias que provoquen distintos efectos.

- NIOSH⁽¹⁵⁾ también ha utilizado la suma de la relación entre la exposición a cada químico y el correspondiente límite IDLH para un estudio de toxicidad conjunta del cloruro de metilo y de monóxido de carbono, concluyendo que la exposición es aceptable si la citada relación no excede la unidad.
- EPA⁽¹¹⁾, en la publicación *Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures* y en el posterior suplemento *Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures*–EPA⁽⁸⁾–, recomienda el uso del Índice de Peligro para la evaluación de los efectos no cancerígenos de mezclas de tóxicos. También aconseja que si la mezcla incluye sustancias con diferentes efectos tóxicos, se realice el cálculo de los índices separados por cada efecto, y de este modo el método determina los efectos que pueden manifestarse en el escenario estudiado y cuál de ellos es el predominante (que corresponde al que tenga mayor HI).
- NAS/NRC⁽²²⁾ recomienda asimismo el uso del Índice de Peligro y propone una modificación de éste, para efectos no cancerígenos, que incorpora un factor de incertidumbre por posible sinergismo entre los componentes. Para ello se basa en la información disponible sobre las interacciones toxicológicas que se puedan establecer en-

- Agrupar todas las sustancias componentes de la mezcla en función de sus efectos toxicológicos. Si una sustancia puede producir más de un efecto, se incluye en sus correspondientes grupos.
- Para cada sustancia, seleccionar el valor límite utilizado en situaciones de emergencia. Se recomienda:
 - Para evaluar efectos sobre la totalidad de la población, utilizar la si-

guiente jerarquía: AEGL (en su estado final), ERPG y TEEL.

- Para determinar zonas de planificación, según las definiciones de la Directriz Básica (2003), se utilizan: Para el límite inferior de la zona de intervención, el nivel de efectos 2 del índice seleccionado. Para el límite inferior de la zona de alerta, el nivel de efectos 1 del índice seleccionado.

- Si se pretende determinar las zonas de peligro para la población laboral, utilizar el índice IDLH de NIOSH.

Como se indicó antes, la utilización pormenorizada del método del Índice de Peligro en emergencias se expone en la parte 2 de este trabajo, que se publicará en un artículo próximo. ♦

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado gracias a una ayuda a la investigación concedida por FUNDACIÓN MAPFRE.

PARA SABER MÁS

- [1] Real Decreto 1196/2003, de 19 de septiembre, por el que se aprueba la Directriz básica de protección civil para el control y planificación ante el riesgo de accidentes graves en los que intervienen sustancias peligrosas. BOE nº 242, de 9 de octubre de 2003.
- [2] Yang, R.; Teuschler, L.; Klaunig, J.; Carney, E.; Chambers, J.; Connolly, R.; Gennings, C.; Giesy, J.; Hertzberg, R.; Klaassen, C.; Kodell, R. y Paustenbach, D. Support of science-based decisions concerning the evaluation of the toxicology of mixtures: A new beginning. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.* 2002. (36) 34-39.
- [3] Mumtaz, M.M.; Ruiz, P.; DeRosa, C.T. Toxicity assessment of unintentional exposure to multiple chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007. (223) 104-113.
- [4] OCDE 1994. Accidentes químicos: aspectos relativos a la salud. Guía para la preparación y respuesta. OCDE, PNUMA-CAP/IMA, OMS-ECEH-Washington, D.C. Capítulo 5. 1994.
- [5] Teuschler, L. K. Deciding which chemical mixtures risk assessment methods work best for what mixtures. *Toxicology and applied pharmacology.* 2007. 223(2). 139-147.
- [6] McCarty, L.S.; Borget, C.J. Review of the toxicity of chemical mixtures: Theory, policy and regulatory practice. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006. (45) 119-143.
- [7] EPA. Technical support document on health risk assessment of chemical mixtures. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. 1990. EPA/600/8-90/064.
- [8] EPA. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. Washington, DC: US. Environmental Protection Agency. Risk Assessment Forum. 2000. EPA/630R-00/002.
- [9] Hertzberg R.C.; Rice G. y Teuschler LK. Methods for health risk assessment of combustion mixtures. En: Roberts S.; Teaf C.; Bean J., eds. Hazardous waste incineration: evaluating the human health and environmental risks. Boca Raton, FL: CRC Press. 1998. 105-148.
- [10] Mumtaz, M.M.; Hertzberg, R.C. The status of interactions in risk assessment of chemicals. En: Saxena, J. (Ed.), Hazard Assessment of Chemicals. Taylor and Francis, London, UK. 1993. 47-49.
- [11] EPA. US. Environmental Protection Agency. Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Federal Register 1986. 51(185). 34014-34025.
- [12] ATSDR. Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology. 2004a.
- [13] Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo e Inmigración. <http://www.insht.es/portal/site/Insht/>
- [14] ACGIH. 2000 TLV and BEIs. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposures indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH. 2000. 80-82.
- [15] NIOSH. Criteria for a recommended standard for occupational exposure to methylene chloride. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health. 1976. 91-99.
- [16] OSHA. 29 CFR 1910. 1000, Air contaminants; Rule. 1993. Fed. Reg. 58 (124). 35338-35351.
- [17] Bliss Cl. The toxicity of poisons applied jointly. *Ann. Appl. Biol.* 1939. (26) 585-615.
- [18] Finney D.J. Probit analysis. 3rd ed. Cambridge University Press. 1971. 232-262.
- [19] Plackett, R.L.; Hewlett, P.S. Quantal responses to mixtures of poisons. *J.R. Statist. Soc. B* 14, 141-54. En: Plackett, R. L. and Hewlett, P. S. A Comparison of Two Approaches to the Construction of Models for Quantal Responses to Mixtures of Drugs. 1967. 23 (1). 27-44.
- [20] Svendsgaard, D.J.; Hertzberg, R.C. «Statistical methods for the toxicological evaluation of the additivity assumption as used in the Environmental Protection Agency Chemical Mixture Risk Assessment Guidelines». In: Yang, R.S.H (Ed.), Toxicology of Chemical Mixtures. Case Studies, Mechanisms and Novel Approaches Academic Press, San Diego, CA, 1994. 599-642.
- [21] Omae, K. (Chairperson). Recommendation of occupational exposure limits J. *Occup. Health.* 2006. (48) 290-306.
- [22] NAS: Water quality criteria. Section III-Freshwater aquatic life and wildlife: Mixtures for two or more toxicants. National Academy of Sciences, National Academy of Engineering. 1974. NTIS PB-236199, ii-xix, 1-4, 106-108, 122-123.
- [23] NRC. Mixtures. In: Drinking water and health. National Academy of Sciences, National Research Council, Safe Drinking Water Committee. Washington, DC: National Academy Press. 1989. 9. 93-107, 121-132, 168-170.
- [24] Mumtaz M.M.; Durkin P.R. A weight-of-evidence approach for assessing interactions in chemical mixtures. *Toxicol. Ind. Health* 1992. (8). 377-406.
- [25] Mumtaz, M.M.; De Rosa, C.T.; Durkin, P.R. Approaches and challenges in risk assessments of chemical mixtures. In: Yang R.S.H., ed. Toxicology of chemical mixtures: Case studies, mechanisms and novel approaches. Academic Press, New York. 1994a. 565-597.
- [26] Ahlborg, U.G.; Beching G.C.; Birnbaum, L.S. *et al.* Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. Report on a WHO-ECEH and IPCS consultation. *Chemosphere.* 1994. (28). 1049-1067.
- [27] ATDSR. Toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins. Atlanta., GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1998b.
- [28] Safe, S. Hazard and risk assessment of chemical mixtures using the toxic equivalency factor approach *Environ. Health Perspect.* 1998. 106 (Suppl.4), 1051-1058.
- [29] Van den Berg, M.; Birnbaum, L.; Bosveld, A.T.C., *et al.* Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ. Health Perspect.* 1998. 106 (12), 775-792.
- [30] Craig D.K.; Baskett, R.L.; Davis, J.S.; Dukes, L.; Hansen D.J.; Petrocchi A.J.; Powell T.J.; Sutherland, P.J. y Tuccinardi T.E. Recommended Default Methodology for Analysis of Airborne Exposures to Mixtures of Chemicals in Emergencies. Chemical Mixtures Working Group, DOE's Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions (SCAPA). 1999.
- [31] Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. BOE nº 54, de 4 de marzo de 2003.