



Government  
of Canada

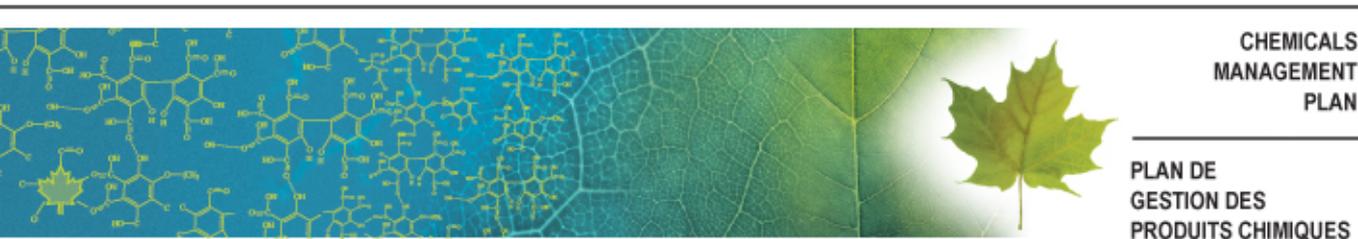
Gouvernement  
du Canada

# Caracterización del riesgo y herramientas para evaluar los riesgos para la salud humana en el marco del Plan de Gestión de Productos Químicos (PGPQ)

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

Lima, Perú

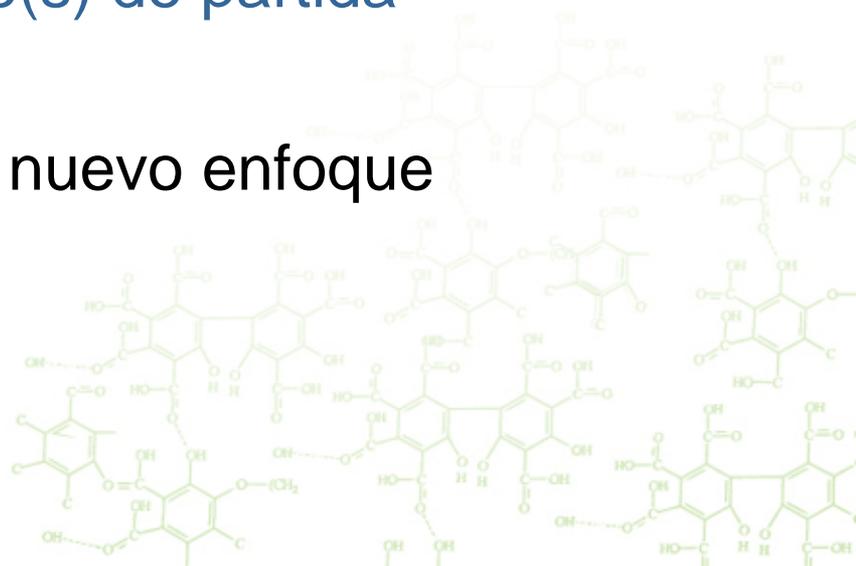
Del 8 al 10 de noviembre de 2016



Canada

# Esquema de la ponencia

- Recopilación de la información
- Análisis de los datos
- Efectos críticos
- Niveles de efecto crítico / Punto(s) de partida
- Aplicación de metodologías de nuevo enfoque



# Caja de herramientas para evaluar los riesgos

## Enfoque de Tipo 1

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

## Enfoque de Tipo 2

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

Bajo

Nivel de complejidad

Alto

## Enfoque de Tipo 3

### Tipo 3-1

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

### Tipo 3-2

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

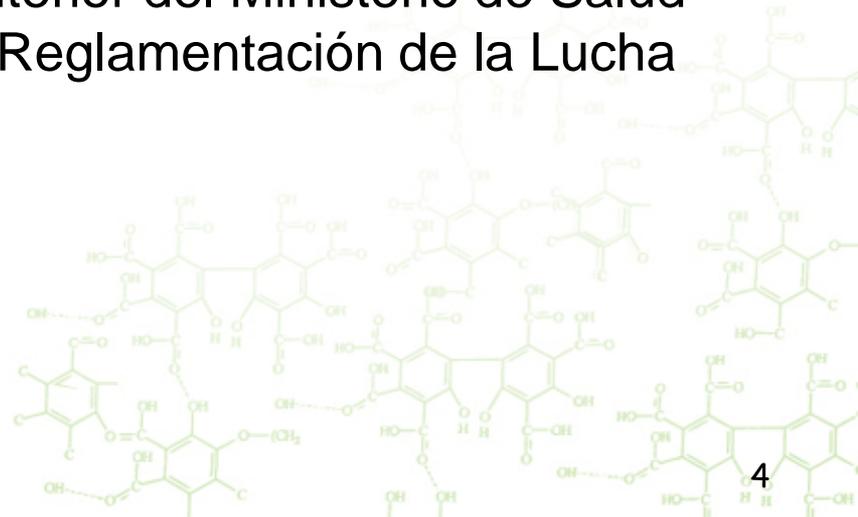
### Tipo 3-3

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

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

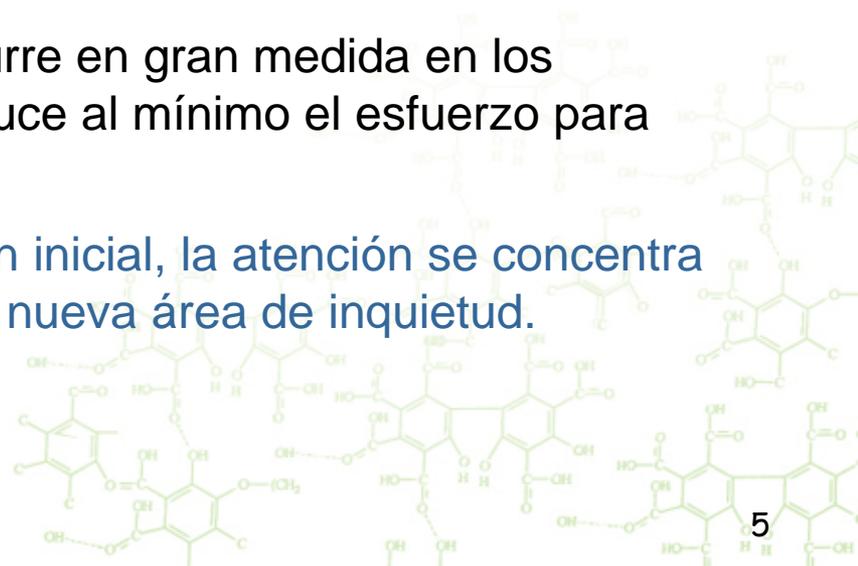
# Recopilación de información

- Identificar otras evaluaciones extranjeras y(o) nacionales pertinentes
  - Organización Mundial de la Salud, Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas.
  - Centro de Investigaciones sobre el Cáncer
  - Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
  - Agencia Federal de Protección Ambiental de Estados Unidos
  - Otros sectores de programas al interior del Ministerio de Salud de Canadá (ejemplo: Agencia de Reglamentación de la Lucha Antiparasitaria)
  - Otras fuentes



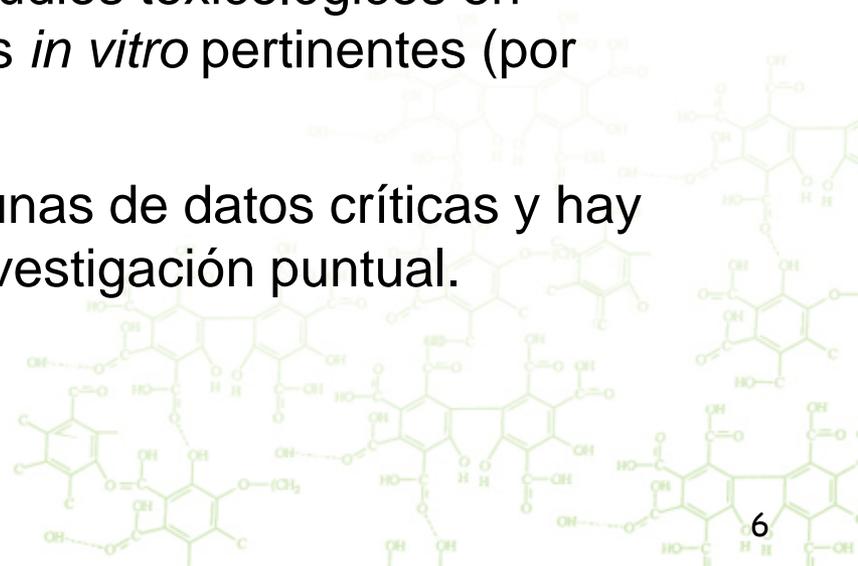
# Determinar el tipo de enfoque

- Es fundamental ser eficientes y adaptar el esfuerzo requerido para llevar cabo la evaluación.
- Si se encontró una evaluación aceptable ya existente, se estudia la posibilidad de aplicar el enfoque de Tipo 3-1
  - Por lo general, las conclusiones de la evaluación son aceptadas.
  - Empleando una estrategia de búsqueda exhaustiva para asegurar la congruencia, se investigan las publicaciones conexas durante un año antes de publicar la evaluación.
  - Se determina si la nueva información alteraría la conclusión inicial.
  - Si no altera la conclusión inicial, se recurre en gran medida en los resultados de la otra evaluación; se reduce al mínimo el esfuerzo para llevar a cabo la evaluación.
  - Si los nuevos datos alteran la conclusión inicial, la atención se concentra principalmente en esa área o bien en la nueva área de inquietud.



# Determinar el tipo de enfoque (continuación)

- Si no se encontró una evaluación aceptable ya existente, se selecciona el enfoque de Tipo 3-2 (evaluación nueva) o de Tipo 3-3 (evaluación nueva y compleja)
  - Empleando una estrategia de búsqueda exhaustiva para asegurar la congruencia, se investigan las publicaciones para buscar información pertinente proveniente de estudios epidemiológicos en humanos, estudios toxicológicos en animales de laboratorio y estudios *in vitro* pertinentes (por ejemplo: genotoxicidad)
  - Si es necesario para eliminar lagunas de datos críticas y hay tiempo suficiente, se inicia una investigación puntual.

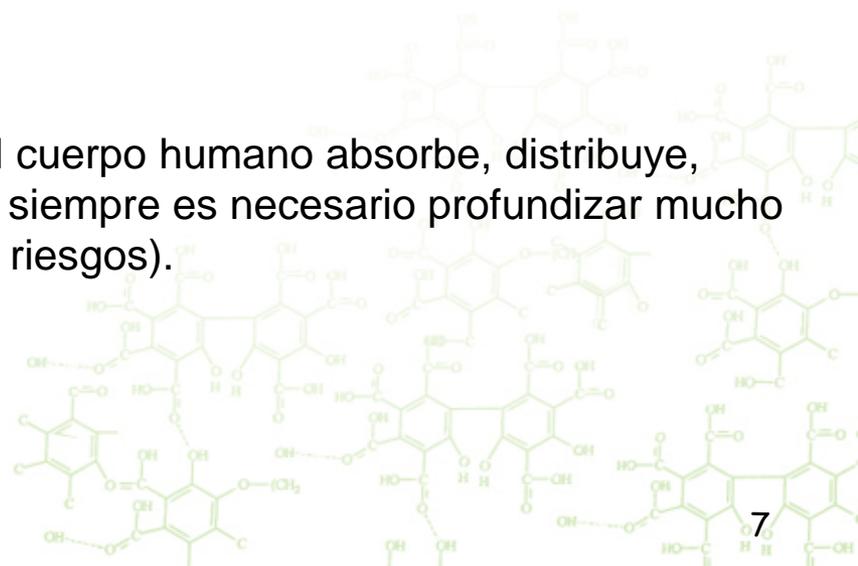


# Análisis de la información sobre el riesgo - 1

- Se tiene en cuenta el potencial de exposición

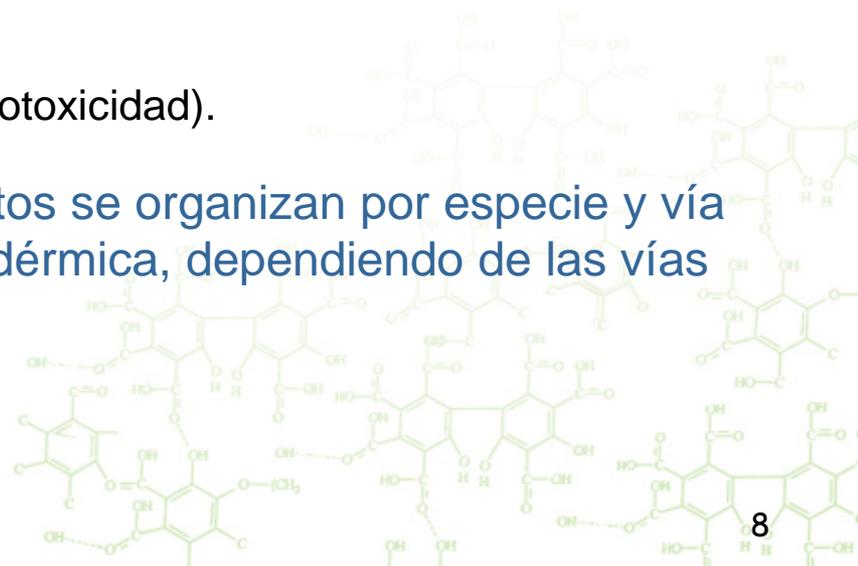
Se examinan las duraciones de exposición y las vías de entrada pertinentes

- **Duración:** son importantes los datos sobre los efectos a largo plazo y(o) a corto plazo, dependiendo de las fuentes de exposición probables (por ejemplo: exposición por los entornos naturales y los alimentos *versus* exposición a corto plazo derivada del uso de productos de consumo).
  - **Vías de entrada:** idealmente, se estudian los riesgos por cada vía de exposición pertinente.
- Se examina el potencial de toxicidad de la sustancia química para los seres humanos
    - **Propiedades físicas y químicas**
    - **Toxicocinética:** determina el grado en que el cuerpo humano absorbe, distribuye, metaboliza y elimina la sustancia química (no siempre es necesario profundizar mucho para realizar una evaluación preliminar de los riesgos).



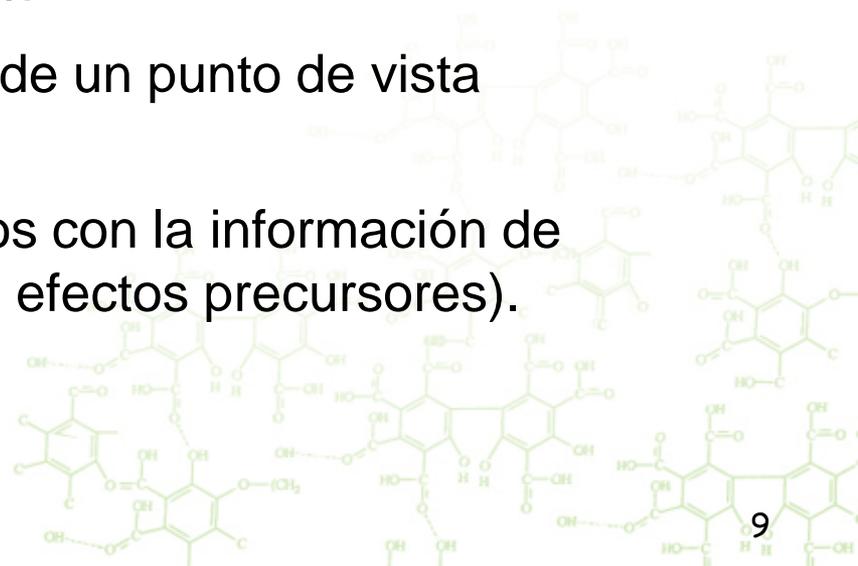
# Análisis de la información sobre el riesgo - 2

- Se resumen y(o) tabulan los estudios
  - Datos epidemiológicos: se ponderan más los estudios analíticos (estudios de cohortes y estudios de comparación de control)
- Se organizan los datos de los efectos sobre la salud no humana, por duración y objetivo del estudio. Por ejemplo:
  - Toxicidad aguda.
  - Toxicidad a corto plazo.
  - Toxicidad subcrónica.
  - Toxicidad crónica y(o) carcinogenicidad.
  - Genotoxicidad.
  - Toxicidad en el plano de la reproducción.
  - Toxicidad en el plano del desarrollo.
  - Otros estudios específicos (ejemplo: inmunotoxicidad).
- Al interior de cada tipo de duración, los datos se organizan por especie y vía de exposición (ejemplos: oral, inhalación, dérmica, dependiendo de las vías de exposición previstas).



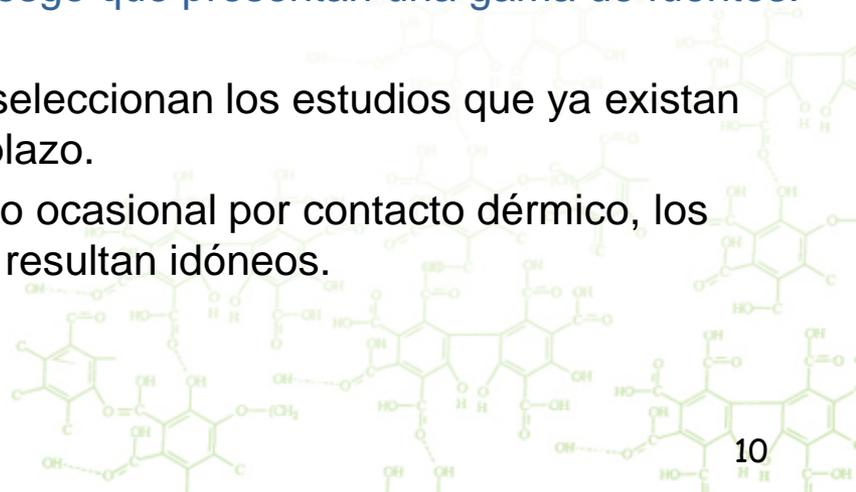
# Análisis de la información sobre el riesgo - 3

- Búsqueda de patrones en los datos sobre los efectos: peso y fuerza de los elementos de prueba.
  - Índole de los efectos, órganos y(o) sistemas afectados según múltiples estudios, en múltiples especies.
  - La incidencia/prevalencia o gravedad de la respuesta, ¿aumentaron con una mayor dosis o concentración más elevada? (se debe examinar la respuesta a cada dosis).
  - ¿Cuáles son los efectos que se observan repetidamente con la dosis y(o) concentración más baja?
  - Peso relativo de los estudios, desde un punto de vista conservador.
  - Se integran los efectos observados con la información de respaldo (ejemplos: metabolismo, efectos precursores).



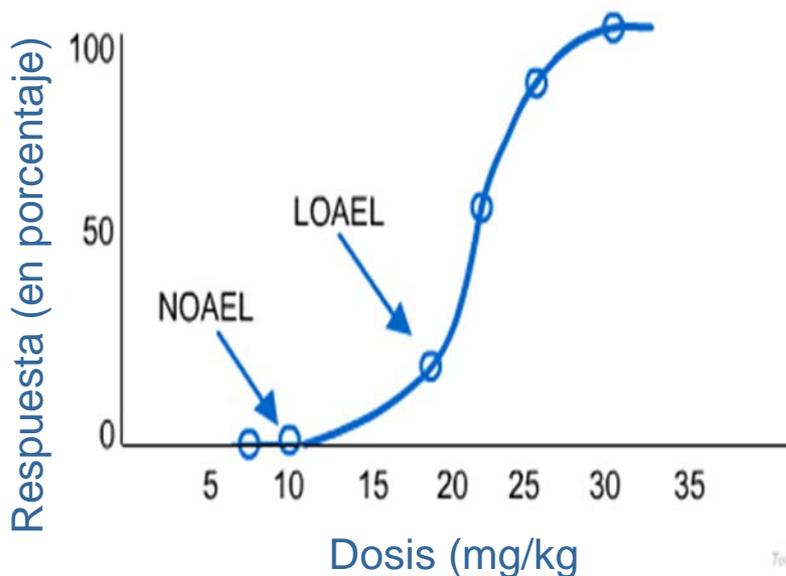
# Determinación de los efectos críticos

- La evidencia de parámetros de alta inquietud se considera desde el inicio
  - Carcinogenicidad y genotoxicidad
    - Se buscan indicaciones del modo de acción genotóxico cancerígeno *en un contexto de evaluación preliminar.*
  - Toxicidad en el plano de la reproducción y del desarrollo.
- Las conclusiones emitidas por el autor generalmente son aceptadas.
- Se examinan las evidencias para determinar el grado de pertinencia del efecto observado para los seres humanos, tomando en consideración los conocimientos ya existentes *en un contexto de evaluación preliminar.*
- Si las fuentes de exposición a la sustancia son tanto de largo plazo como de corto plazo – y(o) existen varias vías de exposición – se seleccionan los efectos críticos mencionados en los estudios pertinentes, con el fin de estimar el riesgo que presentan una gama de fuentes. Por ejemplo:
  - Si los alimentos son una fuente principal, se seleccionan los estudios que ya existan sobre la exposición por vía oral a más largo plazo.
  - Si se trata de un producto que requiere un uso ocasional por contacto dérmico, los estudios sobre contacto dermal a corto plazo resultan idóneos.

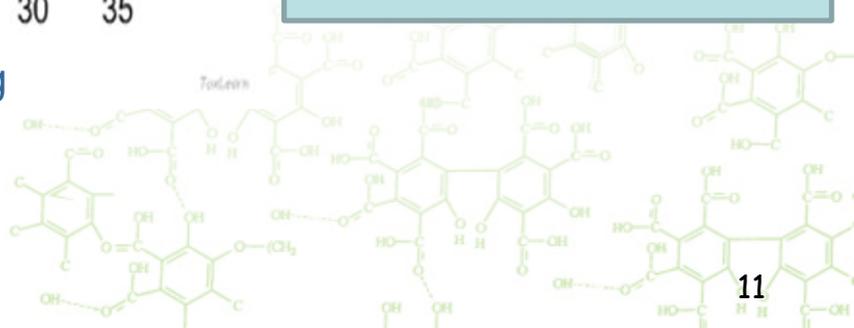


# Determinación de los niveles de efecto crítico

- Se examinan múltiples factores explorando el conjunto de la base de datos para establecer los efectos críticos, los niveles de efecto crítico y(o) los puntos de partida – nivel de efecto adverso no observable (NOAEL), nivel mínimo de efecto adverso observable (LOAEL), dosis de control
  - ¿Qué dosis causa un efecto adverso sobre un parámetro de efecto preocupante?
  - Los niveles de efectos notificados por el autor son generalmente aceptados.



Fuente:  
[toxlearn.nlm.nih.gov](http://toxlearn.nlm.nih.gov)



# Sustancias con pocos datos o ningún dato

- Se usan metodologías de nuevo enfoque (*New Approach Methodologies*, o NAM)
  - Métodos o enfoques diferentes para subsanar carencias de datos
  - Idealmente se utilizan juntas
- Modelos (Q)SAR (ejemplos: Leadscope, DEREK)
- Lectura transversal utilizando el enfoque análogo o el enfoque por categorías (ejemplo: conjunto de herramientas QSAR de la OCDE)
- Herramientas de detección *in vitro* de alto rendimiento (ejemplos: ToxCast, Tox21)
  - Los ensayos HTS (cribado de alto rendimiento) son métodos automatizados que permiten evaluar con rapidez un gran número de compuestos químicos para identificar un tipo de bioactividad específica a nivel molecular o celular.
- Toxicogenómica
  - Estudio de la actividad genómica y proteínas en determinadas células o tejidos de un organismo expuesto a sustancias químicas tóxicas (alto contenido).
- La validación de enfoques y(o) modelos alternativos es fundamental para comprender la incertidumbre vinculada con esos métodos.

# Herramientas de pronóstico para la evaluación del riesgo

## Comerciales

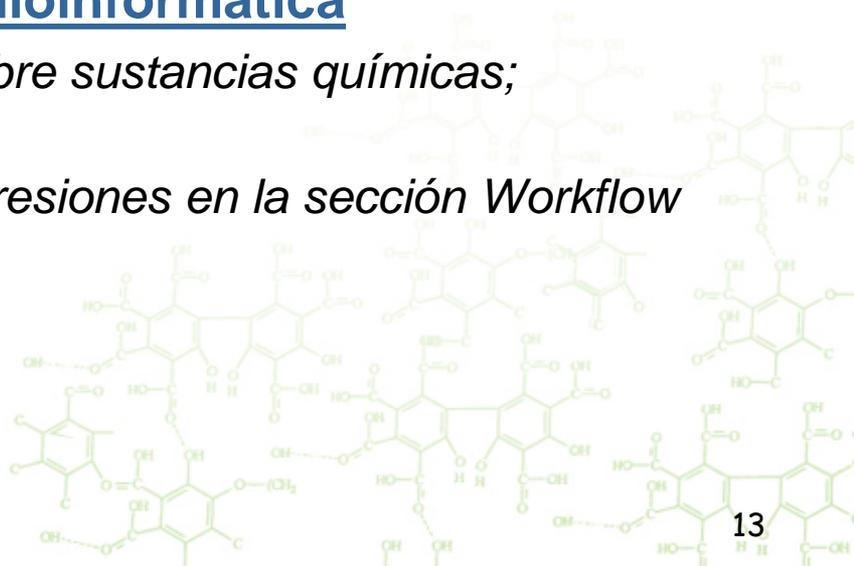
- *CASE Ultra Tox*
- *DEREK Nexus*
- *Leadscope Model Applier*
- *Oasis Times*
- *ACD Percepta*

## No comerciales

- *Herramientas QSAR OCDE*
- *Toxtree*
- *OncoLogic*
- *VEGA Caesar*
- Metodología de identificación análoga (*Analog Identification Methodology, o AIM*)

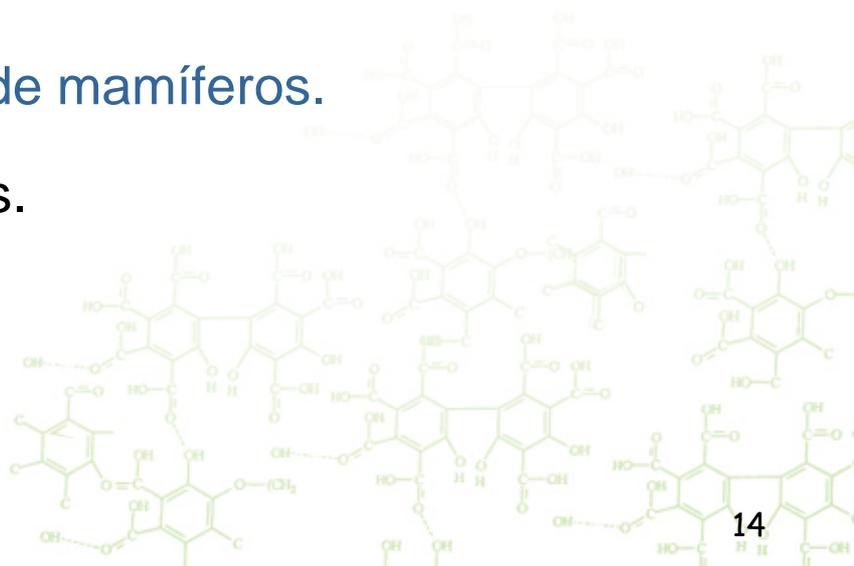
## Herramientas de quimioinformática

- **Leadscope Hosted** – extractor de datos sobre sustancias químicas; agrupamiento de datos.
- **Name** – quimioinformática y creador de expresiones en la sección Workflow



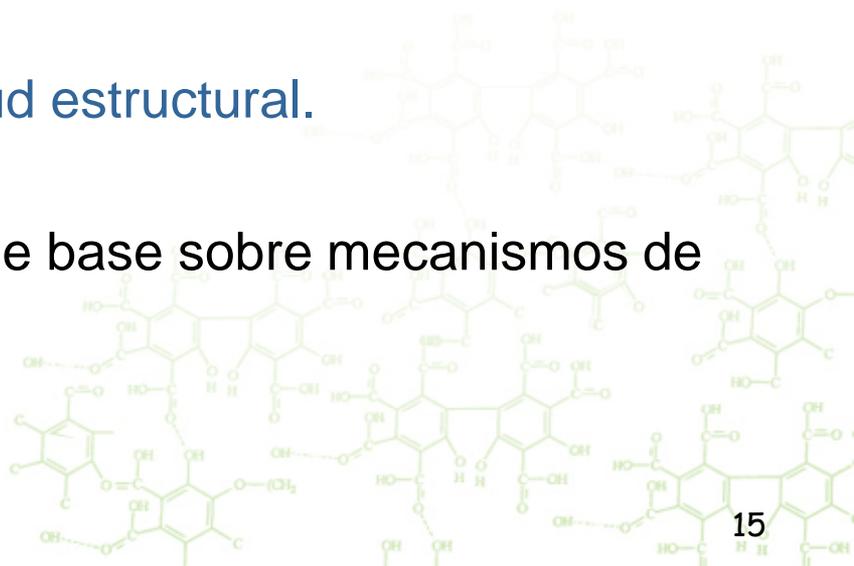
# Herramientas QSAR OCDE / 1

- Herramienta ofrecida gratuitamente para subsanar carencias de datos toxicológicos sobre sustancias químicas, aplicando una técnica de lectura transversal (<https://www.qsartoolbox.org/>)
- La lectura transversal se puede realizar aplicando dos enfoques de reagrupamiento: o bien creando una categoría de productos químicos o bien utilizando análogos.
- Contiene fragmentos de estructura basada en un mecanismo (perfiladores).
- Incluye simuladores de metabolismo de mamíferos.
- Genera informes en diversos formatos.



# Herramientas QSAR OCDE / 2

- Contiene varias bases de datos toxicológicas, información sobre ADME (absorción, distribución, metabolización y excreción), inventarios de agentes químicos y facilita la búsqueda de datos.
- Actualmente tiene una vía de penetración causante de resultados indeseables (*Adverse Outcome Pathway*, o AOP) para la sensibilización cutánea; se agregarán más en un futuro.
- Incluye varios modelos para pronosticar una serie de propiedades físicas y químicas de las sustancias químicas.
- Calcula una serie de índices de similitud estructural.
- Contiene una gran cantidad de datos de base sobre mecanismos de reacción.



# Proceso de lectura transversal

	Chemical 1	Chemical 2	Chemical 3	Chemical 4
Structure	xxxxxxxxx	xxxxxxxxx	xxxxxxxxx	xxxxxxxxx
Property 1	● → ○	○	● → ○	○
Property 2	● → ○	○	○ ← ●	●
Property 3	○ ← ●	●	● → ○	○
Activity 1	● → ○	○	● → ○	○
Activity 2	● → ○	○	○ ← ●	●
Activity 3	○ ← ●	●	● → ○	○

SAR/Read-across

Interpolation

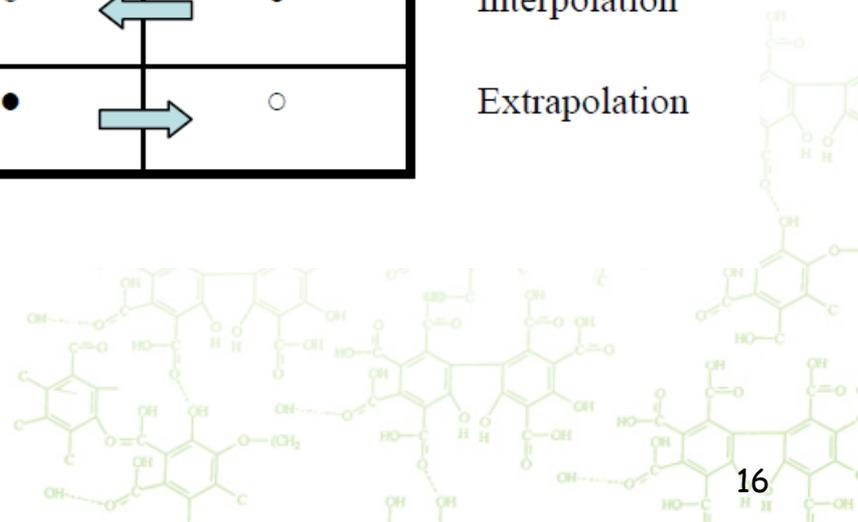
Extrapolation

SAR/Read-across

Interpolation

Extrapolation

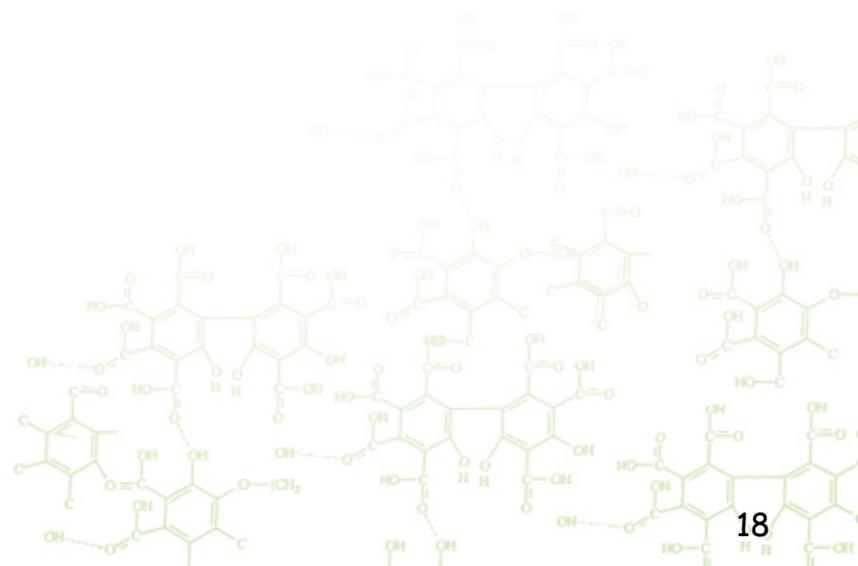
● Existing data point ○ Missing data point



# Base de datos: incertidumbres y confianza

- Las incertidumbres en la base de datos se deben caracterizar de manera global y también para ciertos estudios clave
  - No solamente las carencias de datos, sino también las repercusiones sobre la toma de decisiones.
  - Congruencia de la base de datos, evidencia repetida de efectos críticos y apoyo en los niveles de efecto crítico.
  - Probabilidad de que los efectos observados en animales de laboratorio sean pertinentes para los seres humanos.
- Declaración de confianza en la base de datos
  - Mayor confianza en los datos empíricos coherentes; menos confianza cuando se depende de fuentes de información alternativas.
- Identificar qué información reduciría la incertidumbre y(o) aumentaría la confianza
- Las incertidumbres y la confianza son factores que inciden en la caracterización del riesgo

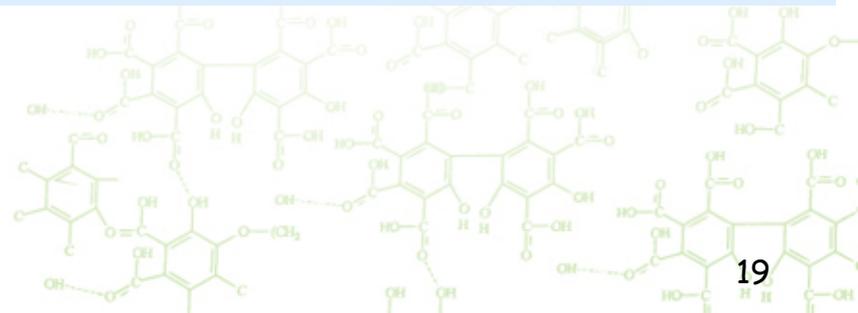
# Anexo



# Ejemplo de lectura transversal: dimetoxibencidina

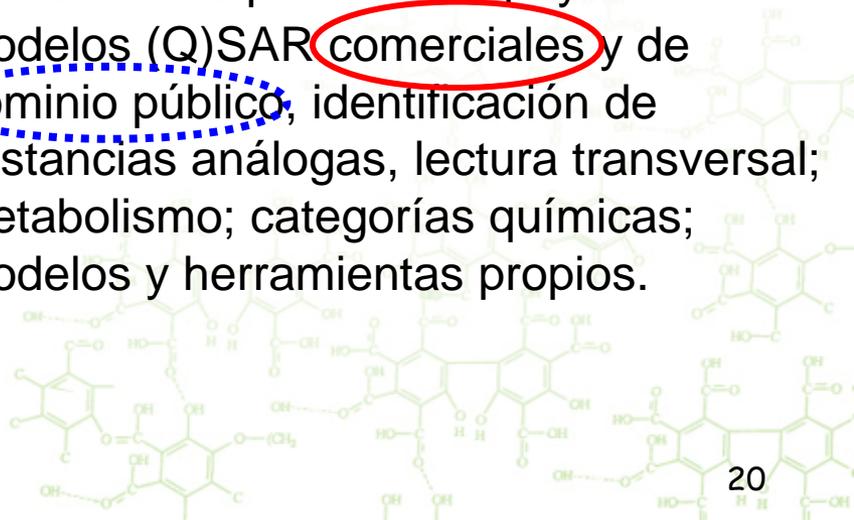
	Supporting Common Metabolite	Member 1	Member 2	Member 3	Member 4	Member 5	Member 6	Member 7	Member 8	Member 9	Member 10	Member 11	Member 12	Member 13
CAS	119-90-4	2429-71-2	2429-74-5	6449-35-0	67923-89-1	70210-28-5	71550-22-6	75659-72-2	75659-73-3	75673-18-6	75673-19-7	75673-34-6	75673-35-7	75752-17-9
<b>Summary of data gap filling</b>														
Experimental result (non-GLP)	Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98; TA 100; TA 1538) with S9 (rat)	Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 1538) with S9 (hamster) + FMN	Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98) with S9 (hamster) + FMN modified according to Prival et al.	Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98) with S9 (hamster) + FMN		Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98 / TA 100) with S9 (hamster) + FMN								
Integrated conclusion (eg. read-across)					Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation		Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation	Read Across overall trend of category Positive <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1538) with reductive modifications and metabolic activation

## Colorantes directos basados en 3,3'-dimetoxibencidina



# Uso histórico de aplicaciones (Q)SAR

<b>Fines de 1990</b>	Fase piloto: evaluaciones a nivel de preselección	Modelos (Q)SAR <b>comerciales</b> : apoyo para juegos de datos escasos y análogos
<b>2000-2006</b>	Categorización (Lista Nacional de Sustancias)	Modelos (Q)SAR <b>comerciales</b> : base para la toma de decisiones (establecimiento de prioridades)
<b>2006-2011</b>	Fase de desafío ministerial <i>Plan de Gestión de Productos Químicos I</i> (altas prioridades)	Modelos (Q)SAR <b>comerciales</b> y algunos de <b>dominio público</b> ; metabolismo; identificación de sustancias análogas; lectura transversal; base para la toma de decisiones pero sobre todo elementos de prueba de apoyo
<b>2011- presente</b>	<i>Plan de Gestión de Productos Químicos II</i> (sustancias con pocos datos)	Modelos (Q)SAR <b>comerciales</b> y de <b>dominio público</b> ; identificación de sustancias análogas, lectura transversal; metabolismo; categorías químicas; modelos y herramientas propios.



# Progresión del uso de tecnologías alternativas en la evaluación de riesgos químicos

Categorización  
(Lista Nacional  
de Sustancias)

CMP (\*)  
I

CMP (\*)  
II

CMP (\*)  
III

Futuro

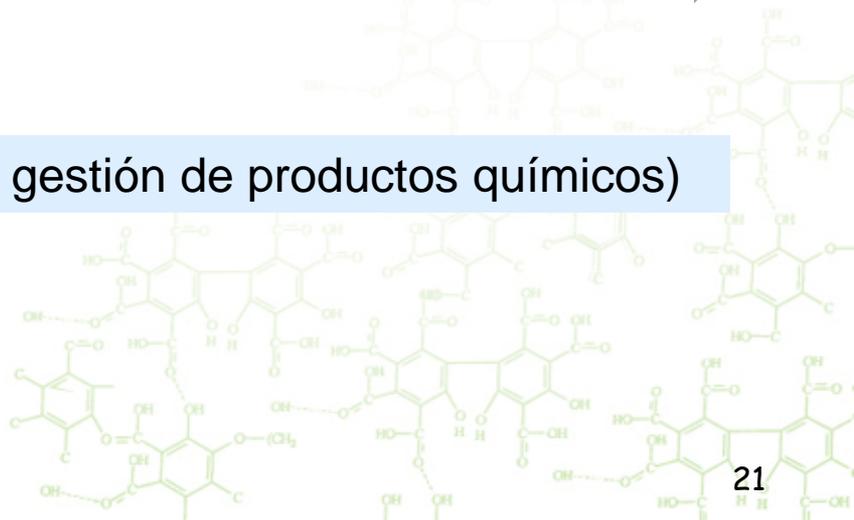
**(Q)SAR**

Datos deducidos a partir de  
análogos (lectura transversal)

**Cribado de alto rendimiento *in vitro* (ToxCast)**

Toxicogenómica

(\*) CMP: *Chemical Management Plan* (Plan de gestión de productos químicos)



# Metodologías de nuevo enfoque

## Colaboraciones y contribuciones internacionales



Exploración de la utilidad de los datos obtenidos mediante cribado de alto rendimiento para aplicaciones normativas en virtud del Plan de Gestión de Productos Químicos



Validación del modelo QSAR  
Espacio de sustancias químicas del Plan de Gestión de Productos Químicos



Comisión de Genómica  
Proyecto de métodos que no utilizan animales



- Vías de penetración causantes de resultados indeseables)
- Enfoques integrados para el análisis y la evaluación
- Grupo de Gestión de Herramientas QSAR

