

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESCOLA TÉCNICA SUPERIOR DE ENXEÑARÍA



**ESTIMACIÓN DE RIESGO POR
EXPOSICIÓN A COMPUESTOS
ALÉRGENOS EN PRODUCTOS DE
BAÑO INFANTILES**

Trabajo Fin de Máster

Máster en Ingeniería Ambiental

Pablo Díaz Castaño

Santiago de Compostela, Julio 2011.

Agradecimientos

Me gustaría aprovechar estas líneas para expresar mi agradecimiento a mis tutores de proyecto, Enrique Roca y Marta Herva por su infinita paciencia conmigo, de verdad, muchas gracias.

También me gustaría dar las gracias a mi familia por haberme apoyado en todos estos años, y espero que todos se sientan un poco orgullosos de mí.

No me puedo olvidar de mis compañeros de la Facultad de Lugo (Andrés, Berto, Hugo, Montxo, Rebeca, Adrián, y un largo etc., sin olvidar a José y sus Juanma's.) y a mis compañeros de la ETSE de Santiago (Gloria, Maite, Mariajo, Irene, Javier, Irene, David, Carmela y Fran, es lo bueno de ser tan pocos).

Y por último, y no por ello menos importante, a mis amigos de toda la vida (Diego, Silver, Jony, Hugo, Kinti, etc.) y también a, Yara, Laura y Marta, que tan bien se han portado conmigo todos estos años y tanto me han tenido que aguantar, y a otros que aunque no sean de toda la vida como si lo fueran (David, Blanquilla, Gloria, etc.).

Que sepáis que un poco de esto también os pertenece.

Gracias.

Índice

Hipótesis y objetivos	6
1. Introducción	7
1.1. Problemática en el uso de fragancias	9
1.2. Evaluación de riesgo ambiental (ERA).....	12
2. Metodología	15
2.1. Evaluación de riesgo ambiental.....	15
2.1.1. Planificación.....	15
2.1.2. Identificación del daño.....	16
2.1.3. Análisis Dosis-Respuesta.....	18
2.1.4. Evaluación de la exposición.....	21
2.1.5. Caracterización del riesgo.....	28
3. Resultados y discusión	32
3.1. Estudio preliminar de compuestos alérgenos en aguas de baño.....	32
3.1.1. Determinación de las Dosis de Referencia (RfD)	37
3.2. Caracterización del riesgo.....	40
3.2.1. Vía de inhalación.....	44
3.2.2. Vía Oral.....	45
3.2.3. Vía de absorción cutánea.....	45
3.3. Incertidumbre en la ERA.....	50
4. Conclusiones	56
5. Bibliografía	57
Apéndice 1	61

Hipótesis y objetivos

El aumento del uso de sustancias químicas en todos los aspectos de la vida diaria ha provocado una cada vez mayor preocupación por los riesgos de daños a la salud debido a la exposición a los mismos. Especial atención merecen aquellos compuestos químicos que son utilizados en productos especialmente destinados al público infantil, como juguetes, productos de baño, colonias, etc. Está demostrado que la exposición a algunas de estas sustancias puede producir alergias en los seres humanos y en el caso particular de los niños, debido a que su desarrollo todavía no es completo, la exposición a estas sustancias podrían suponer un riesgo importante de graves efectos adversos sobre su salud.

Partiendo de la hipótesis anterior se plantea la realización de este trabajo con el objetivo global de realizar la estimación de riesgos para la salud de los niños, con edades comprendidas entre los 0 y los 3 años, por exposición a compuestos alérgenos utilizados en productos de baño infantiles. La consecución de este objetivo principal viene marcada por el desarrollo de las siguientes tareas:

- ✓ Recopilación de la información necesaria para la realización de un análisis de riesgo ambiental para los distintos compuestos considerados.
- ✓ Estimación de los posibles riesgos para la salud teniendo en cuenta tres vías de exposición: absorción cutánea (la más habitual), exposición oral e inhalación.
- ✓ Identificación de la vía de exposición más relevante para los distintos compuestos considerados, y cuáles de estos compuestos pueden tener un riesgo más significativo sobre la salud de los niños.

1. Introducción

El pasado 20 de Mayo de 2011, el *Chemical Abstracts Service* (CAS), la mayor base de datos de productos químicos del mundo, registró la sustancia número 60 millones correspondiente a una molécula biológica descubierta por la Academia de Ciencias Médicas de China. Así, el crecimiento en el número de sustancias químicas registradas durante la segunda mitad del siglo XX ha sido espectacular, siendo algo más de 200.000 en 1965, a mediados de los noventa, aumentó hasta los 6 millones, en 2001 eran casi 30 millones de sustancias y ahora el número de sustancias se ha duplicado en menos 10 años (Figura 1).

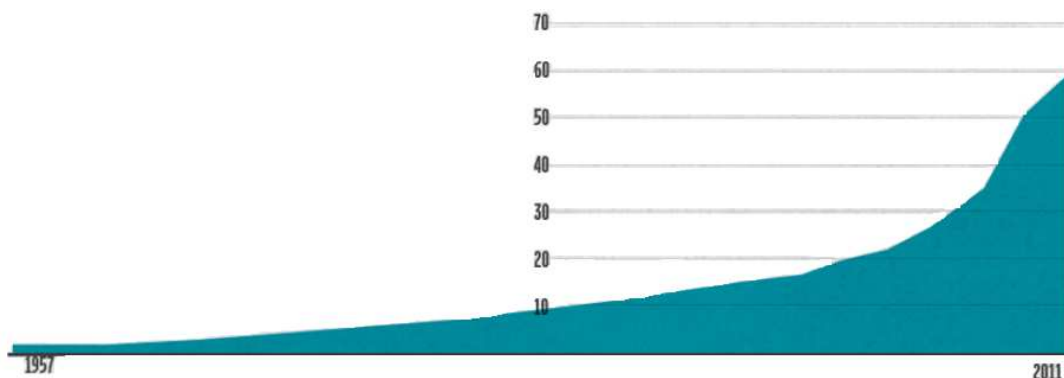


Figura 1.- Crecimiento del número de sustancias registradas (Fuente: CAS).

En Europa, en el año 2005, se comercializaban unas 100.195 sustancias registradas, de las cuales se usan habitualmente unas 30.000. Unas 20.000 de estas sustancias no han sido objeto de pruebas toxicológicas completas y sistemáticas, y el 21% de todas las sustancias químicas con una producción superior a las 1.000 t/año no disponen de ensayos toxicológicos. De aquellas registradas y que presentan efectos toxicológicos conocidos, alrededor de 350 son cancerígenas y unas 3.000 son consideradas alérgenos (FEIQUE, 2005). Recientemente, han aparecido nuevas y más restrictivas regulaciones de la Unión Europea sobre las sustancias químicas como el sistema de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y preparados químicos (REACH),

que obliga a las empresas que comercializan o emplean esas sustancias a evaluar los riesgos derivados de su uso y su gestión.(U.E., 2006).

En el año 2009, la producción total anual de productos químicos fue de 252 millones de toneladas, de los cuales, 180 millones de toneladas corresponden a sustancias tóxicas y peligrosas (Figura 2).

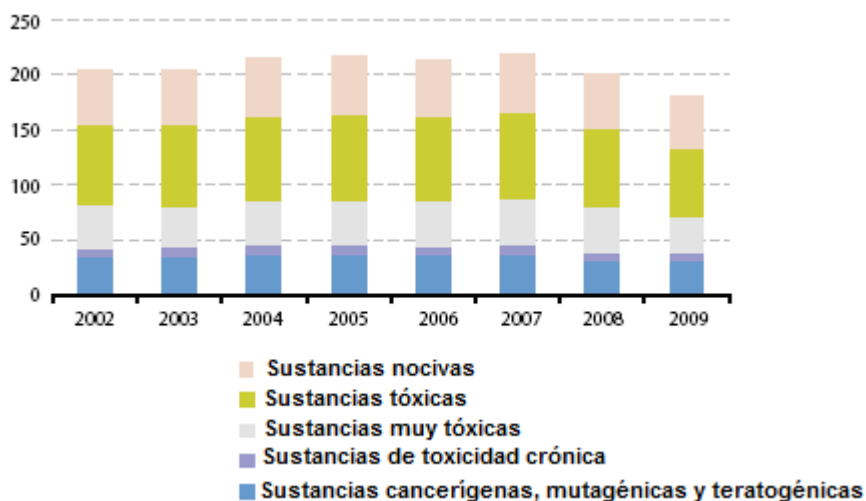


Figura 2.- Producción anual en la UE de sustancias tóxicas y peligrosas (Fuente Eurostat)

Muchas de estas sustancias químicas son de uso común no sólo en industrias o empresas especializadas, sino también en los hogares. Un claro ejemplo, son los productos farmacéuticos y de cuidado personal (*Pharmaceuticals and Personal Care Products* PPCP's). Estos productos abarcan una gran diversidad de compuestos químicos bioactivos, no sólo debido a los medicamentos, sino también a los cosméticos y a las fragancias que utilizan.

1.1. Problemática en el uso de fragancias

A lo largo de la historia, las sociedades humanas, han utilizado diversas clases de cosméticos y perfumes para mejorar su aspecto, olor corporal e incluso el estado de su salud.

En la actualidad, los productos de cuidado personal juegan un importante papel en la rutina diaria empleándose artículos cada vez más variados –cremas hidratantes, maquillaje, desodorantes, geles fijadores, etc.

Los productos de higiene personal y de baño contienen una compleja mezcla de sustancias químicas, entre las que se encuentran colorantes artificiales, fragancias, ftalatos, conservantes, y detergentes (*Research Institute for Fragrance Materials RIFM*, 2011).

Entre estas sustancias, en la actualidad existe una gran preocupación por las denominadas fragancias. Se define fragancia como, cualquier sustancia utilizada en la elaboración de productos debido a su propio aroma, su capacidad de realzar otros olores o sus propiedades para mejorar la mezcla de aromas (*International Fragrance Association IFRA*, 2011).

Algunas fragancias, comúnmente utilizadas en productos de cuidado personal, han sido incluidas en una lista de 26 compuestos considerados como alérgenos para el ser humano por el *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products* (SCCNFP, 1999), comité enmarcado dentro de la Dirección General de Salud Pública de la Comisión Europea.

A consecuencia de esto, asociaciones de productores como IFRA han restringido la concentración de estas sustancias entre sus productos. En cuanto a legislación, los tres principales mercados del mundo como la Unión Europea (UE, 2009a) los Estados Unidos (FDA, 2011) y Japón (MHLW, 2011) han ido elaborando, de manera independiente, una nueva legislación aplicable a productos cosméticos en la que obligan a que todos los compuestos que forman parte de estos productos aparezcan en las etiquetas de los productos donde se encuentren.

En el caso de la legislación europea (U.E., 2009), se limita la concentración de los compuestos que aparecen en el Anexo III de esa Directiva y su concentración máxima dependerá del tipo de cosmético del que se trate, siendo del 0,001% en productos que permanecen en el cuerpo (*leave-on products*) y del 0,01% en productos que se eliminan con un lavado (*rinse-off products*).

La reducción en la concentración de estas fragancias y sus posibles efectos adversos sobre la salud de las personas que los usan, han conducido a la aparición de productos cosméticos cuyo principal valor positivo para el consumidor es la ausencia de olor (*fragrance free*).

Sin embargo, el uso de fragancias no está limitado sólo a productos farmacéuticos y de cuidado personal, sino que también son utilizadas en productos de limpieza, alimentación, e incluso en juguetes infantiles (juegos de mesa olfativos, kits de cosméticos de muñecas, juegos gustativos, etc.). La actual legislación europea sobre juguetes (UE, 2009b) ha restringido el uso de 55 fragancias alergénicas salvo que su presencia sea técnicamente inevitable y no sea superior a 100 ppm y obliga a los fabricantes a indicar en una etiqueta pegada o en un folleto adjunto la presencia de determinadas fragancias siempre que sus concentraciones superen un 0,01% en peso del juguete o de sus componentes.

Estas sustancias, aparte de las posibles reacciones alérgicas que provocan, también pueden presentar otros efectos adversos en la salud tales como dermatitis, asma, depresión del sistema nervioso central, etc. (De Groot, 1997; Uehara, et al., 2008; Grandjean et al., 2007).

A raíz del avance en la investigación de estos compuestos, el amplio uso que se realiza de los mismos y que muchos son utilizados en productos infantiles ha aumentado la preocupación de organismos internacionales, como la *U.S Environmental Protection Agency* (U.S. EPA) o la Comisión Europea, por la salud de los niños expuestos a estas sustancias. Además, debido a sus características, la exposición de los niños a estos compuestos es mucho mayor que la de los adultos. Su piel es aproximadamente cinco veces más fina y más permeable, y su tasa de respiración por kilogramo de peso es superior que la de un adulto (U.S EPA, 2008).

La mayoría de los productos a los que se expone a los bebés y niños diariamente han debido ser exhaustivamente probados al estar regulados por nuevas y cada vez más restrictivas reglamentaciones, que deberían incrementar el grado de seguridad. No obstante, puede resultar importante determinar el nivel de riesgo al que están expuestos debido al uso de estas sustancias alérgicas, con el objetivo de prevenir posibles efectos adversos sobre su salud en diferentes escenarios mediante un análisis de riesgo.

En esta línea, en los últimos años se han llevado a cabo una serie de análisis de aguas de baño infantiles (Lamas et al., 2010; Becerril et al., 2010; Becerril-Bravo et al., 2010) para determinar la concentración de ciertos compuestos presentes en los productos cosméticos y que están considerados como probablemente alérgicos para humanos (SCCNFP, 1999).

A pesar de que la principal vía de exposición es la dérmica por absorción cutánea (Becerril et al., 2010), pues además de las características propias de la piel de los niños, muchos de los productos usados en el baño (como geles, jabones, champús, etc.) contienen detergentes que aumentan la permeabilidad natural de la piel, favoreciendo aún más la absorción de estos compuestos (Becerril-Bravo, 2010), resulta interesante explorar si otras vías como la inhalación y la ingesta de agua pueden ser vías de

exposición importantes a tener en cuenta para determinar los posibles efectos adversos sobre la salud de los más pequeños

1.2. Evaluación de riesgo ambiental (ERA).

Existen numerosas definiciones asociadas al concepto de riesgo. En términos generales, el riesgo es simplemente una función de la probabilidad de que una acción indeseable o un acontecimiento inesperado ocurran y de las consecuencias que éste supondrá.

Así, según el *National Environment Protection Council* (NEPC) del gobierno de los Estados Unidos, se define el riesgo como “*la probabilidad de que ocurra un determinado daño, bajo ciertas condiciones y en una situación de exposición definida*” (NEPC, 1999).

En este punto es importante no confundir riesgo con peligro (daño potencial). Así, la manipulación de un producto altamente tóxico y peligroso en una instalación industrial, por ejemplo, puede suponer un riesgo importante para la salud del trabajador en situaciones no controladas de exposición, mientras que por otro lado, en aquellas situaciones en las que el nivel de exposición está controlado o es mínimo, el riesgo para la salud del trabajador es bajo.

De esta manera, en el concepto de riesgo aparecen una serie de factores como (*U.S. Council of Environmental Quality* CEQ, 1998)

- Probabilidad de que ocurra un evento (un vertido, escape, etc.);
- Probabilidad de que se liberen sustancias tóxicas;
- Cantidades y/o concentraciones probables, así como transporte y distribución de las sustancias liberadas;
- Probabilidad de exposición de individuos, poblaciones o ecosistemas a estas sustancias liberadas;
- Probabilidad de que se produzcan efectos adversos sobre la salud humana o el medio ambiente por exposición a estas sustancias liberadas.

Actualmente, la U.S. EPA considera riesgo como la situación de daño o perjuicio a la salud humana y/o al medio ambiente como resultado de la exposición a un agente estresante ambiental.

Este agente estresante puede ser cualquier entidad física, química o biológica que pueda producir una respuesta adversa que puede afectar negativamente a recursos naturales específicos o a ecosistemas enteros, incluyendo animales y plantas, así como al medio ambiente en el que interactúan (U.S. EPA, 1992a).

Para el control de este riesgo es necesario realizar lo que se denomina un análisis de riesgo. Existen diferentes definiciones para este concepto, sin embargo, “el soporte técnico para la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre” es la única que describe sus numerosos usos en todos los ámbitos de la sociedad moderna, pues presenta dos características básicas de cualquier actividad, por un lado la toma de decisiones y por el otro la incertidumbre de los factores externos (Suter, 2007).

De esta manera, la evaluación de riesgo ambiental (ERA) se utiliza para caracterizar la naturaleza y magnitud de los riesgos para la salud humana así como para otros receptores ecológicos (aves, peces, etc.) procedentes de contaminantes químicos y otros agentes estresantes que pueden estar presentes en el entorno, y a su vez, permite usar esta información para ayudar en la toma de decisiones sobre la manera de proteger a las personas y/o al medio ambiente de estos contaminantes y/o agentes estresantes (U.S. EPA, 2011).

Generalmente, las ERA suelen recaer en una de estas dos áreas:

- Análisis de riesgo ecológico.
- Análisis de riesgo para la salud humana

El análisis de riesgo para la salud humana, es el proceso para estimar la naturaleza y probabilidad de que aparezcan efectos adversos para la salud en seres humanos que puedan estar expuestos a agentes químicos en entornos contaminados, ahora o en el futuro (U.S. EPA, 2011).

Dentro de los análisis de riesgo para la salud humana los científicos han ido aumentando su preocupación por el hecho de que los niños pueden ser más vulnerables a exposiciones ambientales debido a que sus sistemas (neurológico, inmunológico, digestivo, etc.) se están desarrollando, además ingieren más comida, beben más líquidos e inhalan más aire en proporción a su peso corporal que los adultos, y sus hábitos de conducta (el gateo, por ejemplo) los hace más susceptibles a la exposición a un gran número de compuestos químicos y microorganismos (U.S EPA, 2008).

En este trabajo se realizará un análisis de riesgo para la salud humana por exposición a compuestos alérgenos utilizados en productos de baño infantiles, se considera como objetivo los niños, con edades comprendidas entre los 0 y los 3 años. Para la realización de este estudio del riesgo por exposición a compuestos alérgenos en productos de baño infantiles se ha seguido la metodología usada por la U.S. EPA.

2. Metodología

2.1. Evaluación de riesgo ambiental

El procedimiento determinado por la U.S. EPA para la evaluación de riesgo ambiental (ERA) distingue varias etapas que se explican a continuación.

2.1.1. Planificación

En primer lugar es necesaria una etapa de planificación, donde se determinarán los objetivos de la evaluación de riesgo, así como el enfoque técnico que se va a utilizar en su realización, donde se deben definir las dimensiones del análisis, las vías de exposición a tener en cuenta, el tipo de agente y el tipo de exposición, lo que asegurará que la realización del análisis de riesgo y la caracterización del riesgo estarán realizadas correctamente (U.S. EPA, 1997; U.S. EPA, 2000).

Para alcanzar el objetivo de este trabajo, ha sido necesario realizar previamente una recopilación detallada de distintos compuestos analizados en aguas de baño infantiles para poder determinar los parámetros necesarios para realizar el posterior análisis de riesgo considerando tres vías de exposición (oral, inhalación y dérmica).

El proceso de ERA se realizará siguiendo las siguientes etapas (U.S. National Research Council NRC, 1993) (Figura 3):

- Identificación del daño,
- Análisis dosis-respuesta,
- Evaluación de la exposición,
- Caracterización del riesgo.



Figura 3.- Etapas del proceso de ERA (adaptado de U.S. EPA, 2011)

2.1.2. Identificación del daño.

Es el proceso en el que se trata de determinar si la exposición a un determinado agente estresante puede causar un efecto adverso (enfermedades, formación de tumores, etc.) o un incremento en la incidencia de un efecto adverso sobre la salud humana. Esta etapa se puede considerar un análisis de riesgo cualitativo, puesto que se analiza el potencial de la exposición y la naturaleza del efecto adverso esperado.

En el caso de compuestos químicos, el proceso examina la información científica disponible para un determinado compuesto químico (o familia de compuestos) y desarrolla la evidencia significativa para determinar la relación entre el efecto adverso y la exposición al agente químico (U.S. EPA, 2011).

La información más relevante, serían estudios clínicos controlados con humanos (U.S. EPA, 2002), sin embargo, no es posible recurrir a estudios epidemiológicos donde se

puede examinar si existe relación entre la exposición a un determinado agente estresante y el efecto sobre la salud humana

Cuando los estudios con humanos no están disponibles o son incompletos, se obtiene la información de ensayos con animales (ratas, ratones, conejos, etc.). La validez de este planteamiento se basa en la premisa de que los seres humanos son, en promedio, similares a otras especies de mamíferos en su susceptibilidad a determinados agentes tóxicos (Moreno, 2003).

Los principales efectos sobre la salud que se tienen en cuenta son los efectos no cancerígenos (toxicidad para la reproducción, para la descendencia, neurotóxicos, etc.) y los cancerígenos.

En base a los resultados de estos estudios, es posible clasificar las sustancias según su potencial tóxico, lo cual resulta importante a la hora de plantear un análisis de riesgo por exposición a sustancias químicas. En la Tabla 1 se muestra la clasificación según la legislación europea clasifica (UE, 1982) las sustancias que presentan un efecto negativo sobre la salud, pero no cancerígeno.

Tabla 1. Clasificación de las sustancias químicas en función de la dosis letal mediana (DL_{50}) y concentración letal mediana (CL_{50}).

Clasificación	$DL_{50}(\text{rata})$	$DL_{50}(\text{conejo})$	$CL_{50}(\text{rata})$
	mg kg^{-1}	mg kg^{-1}	$\text{mg l}^{-1}\text{h}^{-1}$
Muy tóxicas	<25	<50	<0,25
Tóxicas	25-200	50-400	0,25-1
Nocivas	200-2000	400-2000	2-5

2.1.3. Análisis Dosis-Respuesta.

En esta fase del análisis de riesgo, se realiza la caracterización de la relación existente entre la dosis recibida (cantidad de compuesto y condiciones de exposición) y la respuesta (efectos adversos sobre la salud) en la población expuesta.

El tipo de relación dosis-respuesta depende del agente considerado, el tipo de efecto adverso producido (aparición de tumores, incidencia de enfermedades, muerte, etc.) y el sujeto experimental (rata, ratón, conejo, humano, etc.). Debido a la imposibilidad de estudio de todos los tipos de respuesta posibles (pérdida de peso, inflamación glándulas, etc.), se suele estudiar el “precursor” del efecto (es decir, aquello que conduce a un efecto adverso sobre la salud), asumiendo que la prevención del efecto crítico (aparición del precursor) supondrá la no aparición de otros efectos de consideración (efectos adversos) (U.S. EPA, 2011).

Las relaciones entre la dosis y la respuesta para efectos no cancerígenos suelen ser no lineales debido a que se basan en la hipótesis de umbrales de toxicidad, que sostiene que existe un rango de exposición (de cero a un determinado valor) que puede ser tolerado por el organismo sin que aparezca ningún efecto de toxicidad, y a partir de ese determinado valor, sí comienzan a ocurrir efectos o aparecen los precursores (umbral de toxicidad).

El objetivo de los distintos tipos de ensayos (crónicos, subcrónicos, agudos, etc.) es definir la curva dosis-respuesta y extraer una serie de parámetros cuantitativos. Entre ellos se encuentra el NOAEL (*No-Observed-Adverse-Effect Level*), que se define como el nivel máximo al cual no se observan aumentos significativos estadística o biológicamente en la frecuencia o severidad de los efectos adversos entre la población expuesta y la población de control (U.S. EPA, 2011). En el caso de que existan varios NOAEL en un mismo experimento, se considerará siempre el mayor valor de todos. En los casos en donde no se haya podido obtener el NOAEL experimentalmente, se suele utilizar el LOAEL (*Lowest-Observed-Adverse-Effect Level*), que es el valor mínimo con el que se ha ensayado.

El índice de toxicidad utilizado para evaluar el riesgo no cancerígeno es la *dosis de referencia crónica* (RfD), que se define como el nivel de exposición diario de una población, durante toda la vida, para el que no existe un riesgo apreciable de efectos adversos. Suele considerarse para periodos de exposición superiores a 7 años y se supone una expectativa de vida media de 70 años (U.S. EPA, 1989a).

Generalmente, las RfD se encuentran en diferentes bases de datos específicas desarrolladas por diferentes entidades gubernamentales. Una de las más importantes es la base IRIS (*Integrated Risk Information System*), desarrollada por la EPA americana o la ESIS (*European chemical Substances Information System*), desarrollada por el ECB (*European Chemicals Bureau*) de la Unión Europea.

Sin embargo, para los compuestos estudiados en este trabajo, no se han encontrado valores publicados de estas RfD, por lo que fue necesario estimarlos a partir de la información toxicológica disponible. Para ello, al realizar el estudio preliminar para las sustancias analizadas en aguas de baño infantiles, se ha incluido la búsqueda de los valores de los parámetros NOAEL y LOAEL.

A partir de estos parámetros, se puede calcular una dosis de referencia (RfD) para riesgo no carcinogénico mediante la aplicación de unos factores de incertidumbre (*Uncertainty Factor*, UF) y un factor de modificación (*Modifying Factor*, MF). Estos factores de incertidumbre suelen ser de un orden de magnitud (10x) y tienen en cuenta la variabilidad e incertidumbre de los datos experimentales.

La incertidumbre asociada es debida a:

- la variabilidad entre especies, que se introduce cuando se utilizan ensayos con animales para extrapolar los datos a los seres humanos (denominado “10A”),
- la variabilidad en la sensibilidad entre los distintos miembros de la población (“10H”),
- el uso de un NOAEL obtenido en estudios subcrónicos (“10S”),
- el uso del LOAEL cuando no se dispone del NOAEL (“10L”).

A mayores, puede utilizarse ocasionalmente un factor de modificación (MF), basado en el criterio profesional del evaluador de riesgo y depende de la incertidumbre en los estudios y en los datos (base de datos incompleta, número de especies testadas, etc.) y tiene un valor superior a 0 e inferior o igual a 10, siendo 1 su valor por defecto.

La RfD ($\text{mg kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$), se calcula como:

$$RfD = \frac{NOAEL(o LOAEL)}{(UF_1 \times UF_2 \times \dots \times MF)} \left(\frac{mg}{kg \cdot día} \right) \quad \text{Ec.[1]}$$

Generalmente se considera que la RfD está afectada por una incertidumbre de al menos un orden de magnitud. Por tanto, no se debe concluir que dosis inferiores a la RfD sean inocuas o que dosis superiores sean inaceptables. Además, la RfD debe calcularse de manera independiente entre las distintas vías de administración (oral, dérmica, inhalación).

Lo más adecuado sería disponer de datos toxicológicos de la evaluación dosis-respuesta para las distintas vías consideradas, pero debido a la no disponibilidad de mucha de esta información, se han tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

- ✓ En el caso de no disponer de información toxicológica en ensayos por la vía de inhalación o de absorción cutánea, se han considerado los valores obtenidos para la vía oral.
- ✓ En el caso de la vía dérmica, la U.S. EPA permite realizar una extrapolación de ruta oral-ruta dérmica, en el caso de que no existan valores toxicológicos para esta última. Generalmente, para compuestos orgánicos se suele considerar una absorción completa (100%), de manera que se puede utilizar directamente los valores obtenidos para la vía oral para determinar los valores de referencia para la vía dérmica (U.S. EPA, 2003).

2.1.4. Evaluación de la exposición.

En esta etapa del análisis de riesgo se realiza el cálculo de la dosis externa de la sustancia química a la que están expuestos los receptores, para lo que se mide o estima la intensidad, frecuencia y duración de la exposición a un agente nocivo presente en la actualidad o que podría aparecer en un futuro (U.S. EPA, 2011).

En la evaluación de la exposición se deben tener en cuenta (U.S. EPA, 1992b):

- Las poblaciones potencialmente afectadas.
- Las rutas de exposición (constituyen un nexo entre la fuente de contaminación y los receptores) y la concentración del contaminante en cualquier punto de exposición (punto potencial de contacto entre una persona con el medio contaminado)
- Las vías de exposición (que son el medio de entrada del agente nocivo en el organismo). Las principales vías de exposición son la ingestión, la penetración cutánea y la inhalación.

Para estimar la exposición durante el baño a los distintos contaminantes se han tenido en cuenta las tres principales vías de exposición: ingestión, inhalación de compuestos volátiles y absorción cutánea.

La vía de absorción cutánea es la principal vía de exposición a estos compuestos, pues durante el baño, el niño está en contacto directo con estos compuestos disueltos en el agua.

La vía de exposición por inhalación de compuestos volátiles se ha considerado porque muchos de estos compuestos son volátiles y además, los niños tienen unas elevadas tasas de respiración por kilogramo de peso (U.S. EPA, 2008), lo que puede provocar dosis mucho más elevadas por esta vía que en el caso de un adulto.

En cuanto a la vía de ingestión de contaminantes, se ha considerado porque es una práctica habitual que durante el baño el niño juegue, lo que puede provocar la ingestión de cierta cantidad de agua debida a esta actividad. Aunque sea práctica habitual en bebés que se les sujete la cabeza para evitar la ingestión de agua, la consideración del “peor caso” en este trabajo ha conducido a considerar esta vía en todos los casos. De manera que, si en este escenario el índice de riesgo para la vía oral es bajo, en un escenario más realista, en donde la ingesta de agua pueda ser menor, el riesgo también sería menor.

Para determinar el nivel de riesgo, fue necesario realizar una estimación de las dosis de estos compuestos a las cuales un niño puede estar expuesto durante el baño mediante distintos modelos para las tres vías, los cuales se describen a continuación.

2.1.4.1. Modelos

Las dosis de exposición medias diarias (*Average Daily Dose, ADD*) se han determinado mediante las siguientes expresiones para las distintas vías:

Ingestión:

$$ADD_{oral} = \frac{ET \times IR \times C_w \times EF \times \frac{1mg}{10^3 \mu g}}{BW \times 365} \left(\frac{mg}{kg \cdot día} \right) \quad \text{Ec.}[2]$$

Donde:

ET (*Exposition Time*) = Tiempo de Exposición, (h)

IR (*Ingestion Rate*) = Tasa de ingestión (L·h⁻¹)

C_w (*Concentration in water*) = Concentración de tóxico en el agua (μg·L⁻¹)

EF (*Exposure Frequency*) = Frecuencia de exposición (baños·año⁻¹)

BW (*Body Weight*) = Peso corporal (kg)

Inhalación:

$$ADD_{Inh} = \frac{C_{vp} \times ET \times InhR \times EF \times \frac{1mg}{10^3 \mu g}}{BW \times 365} \left(\frac{mg}{kg \cdot día} \right) \quad \text{Ec.[3]}$$

Donde:

C_{vp} = Concentración de tóxico en fase vapor ($\mu g \cdot m^{-3}$).

InhR (Inhalation Rate) = Tasa de inhalación ($m^3 \cdot h^{-1}$).

EF y BW se han definido anteriormente.

Ante la imposibilidad de disponer de información sobre las concentraciones de sustancias tóxicas en el ambiente, fue necesario estimarlas mediante el uso del siguiente modelo basado en la ley de Henry

$$C_{vp} = H' \times C_w \times \left(\frac{1.000L}{m^3} \right) \quad \text{Ec.[4]}$$

Donde:

C_{vp} = Concentración en el aire ($\mu g \cdot m^{-3}$).

H' = Constante de Henry adimensional.

C_w = Concentración de compuesto en el agua ($\mu g \cdot L^{-1}$).

La constante de Henry adimensional puede determinarse de la siguiente manera:

$$H' = \frac{HLC}{R \times (T + 273)} \quad \text{Ec.[5].}$$

Donde:

H' = Constante de Henry adimensional

HLC = Constante de Henry expresada en $atm \cdot m^3 \cdot mol^{-1}$

R = Constante de los Gases Ideales $8,19 \times 10^{-5} atm \cdot m^3 \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$

T = Temperatura Ambiente ($^{\circ}C$).

Absorción cutánea:

$$ADD_{derm} = \frac{DA_{event} \times SA \times EF \times \frac{10^4 \text{ cm}^2}{\text{m}^2} \times \frac{1 \text{ mg}}{10^3 \mu\text{g}}}{BW \times 365} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right) \quad \text{Ec.}[6]$$

Donde:

DA_{event} = Dosis absorbida en un único baño ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{baño}^{-1}$).

SA (*Skin Area*) = Superficie cutánea expuesta (m^2).

EF y BW se han comentado anteriormente.

Para la determinación de la dosis absorbida en cada exposición (DA_{event}), se ha utilizado el modelo desarrollado por Cleek y Bunge (1993). Este modelo representa la absorción cutánea como función del tiempo de exposición y de las características del compuesto (peso molecular y su lipoafinidad) y tiene en cuenta el corto periodo de tiempo de contacto que existe durante el baño y por lo tanto se considera que no se alcanza el estado estacionario y por consiguiente, la absorción cutánea se realiza en estado no estacionario.

En primer lugar es necesario el valor del coeficiente de permeabilidad (K_p). Existen valores determinados experimentalmente para unos 50 compuestos, de los cuales ninguno corresponde a los estudiados en este proyecto, por lo que este parámetro fue calculado para cada uno de estos compuestos utilizando la correlación de Potts y Guy (1992) para compuestos orgánicos (Ec.[7]).

$$\text{Log } K_p = -2,72 + 0,71 \cdot \log K_{ow} - 0,0061 \cdot MW \quad \text{Ec.}[7]$$

Donde K_{ow} es el coeficiente de reparto octanol-agua y MW el peso molecular para cada uno de los compuestos considerados.

A continuación es necesario calcular el coeficiente de difusividad del *stratum corneum* (D_{sc}) mediante la siguiente ecuación y considerando un espesor del *stratum corneum* (l_{sc}) de $10 \mu\text{m}$ (10^{-3} cm).

$$\text{Log} \frac{D_{sc}}{l_{sc}} = -2,72 - 0,0061 \cdot MW \quad \text{Ec.}[8]$$

Donde MW es el peso molecular de cada compuesto considerado.

A continuación se calcula el parámetro τ (en horas) de la siguiente manera:

$$\tau = \frac{l_{sc}^2}{6 D_{sc}} \quad \text{Ec.}[9]$$

Donde $l_{sc} = 10^{-3}$ cm y D_{sc} en $\text{cm}^2 \text{h}^{-1}$ calculado a partir de la ecuación anterior.

A continuación se calculan el parámetro B (adimensional)

$$B = \frac{K_{ow}}{10^{-4}} \quad \text{Ec.}[10]$$

En función de este valor B se determina el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario (t^*) mediante distintas correlaciones:

$$\text{Si } B \leq 0,1 \text{ entonces } t^* = 2,4 \cdot \tau$$

$$\text{Si } 0,1 < B < 1,17 \text{ entonces } t^* = (8,4 + 6 \log B) \cdot \tau$$

$$\text{Si } B \geq 1,17 \text{ entonces } t^* = 6 \cdot (b - \sqrt{b^2 - c^2}) \cdot \tau$$

Donde:

$$b = \frac{2}{\pi} (1 + B)^2 - c \quad c = \frac{1 + 3B}{3}$$

Finalmente se calcula la dosis absorbida por exposición (DA_{event}) en $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \text{evento}^{-1}$ en función del valor de t^* calculado anteriormente.

$$\text{Si } t_{evento} < t^*, \text{ entonces: } DA_{event} = 2 \cdot K_p \cdot C_v \sqrt{\frac{6 \cdot \tau \cdot t_{evento}}{\pi}} \quad \text{Ec.}[11]$$

$$\text{Si } t_{evento} > t^*, \text{ entonces: } DA_{event} = K_p \cdot C_v \left(\frac{t_{evento}}{1 + B} + 2\tau \cdot \left(\frac{1 + 3B}{1 + B} \right) \right) \quad \text{Ec.}[12]$$

2.1.4.2. Parámetros de los modelos

Una vez determinados los modelos, es necesario conocer los valores y distribuciones de los parámetros utilizados en ellos.

Para determinar la concentración de compuestos en aguas, en 2010, el Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología de la Universidad de Santiago realizó el análisis de 22 muestras de aguas procedentes de baños de niños con edades comprendidas entre los pocos meses y los tres años en viviendas de Galicia. Los productos utilizados para el baño fueron todos específicos para niños. En cada muestra se analizaron 26 compuestos (24 de ellos regulados como probablemente alérgenos), mediante la combinación de microextracción en fase sólida (SPME) con espectrometría de masas acoplado a la cromatografía de gases (GC-MS) (Becerril et al., 2010).

Los resultados de este estudio se han ajustado a una función de distribución la concentración en aguas de estos compuestos mediante el software STATGRAPHICS Centurion XVI (v. 16.1.11).

Debida a la naturaleza variable de otros parámetros considerados en los distintos modelos, algunos de ellos se han considerado como valores promedios obtenidos de la bibliografía y otros como funciones de distribución en los casos en los que existen estudios disponibles.

La temperatura del baño se ha considerado de 37° C (Kuller et al., 2002) y la temperatura en el interior de la habitación de 25°C (Steen, 2008), lo cual afectará sobre todo a la determinación de la volatilización de los compuestos, al ser una de las principales variables que afectan a la constante de Henry utilizada en los modelos. No se ha tenido en cuenta la renovación del aire en el interior de la habitación pues no es una práctica habitual en el baño.

En lo referente a la duración del baño (ET) la distribución de tiempos se ha obtenido del *Child- Specific Exposure Factors Handbook* en su capítulo 16 (*Activity Factors*) (U.S. EPA, 2008), obtenido a partir de los datos de la *National Human Activity Pattern Survey* (NHAPS) y se han considerado los valores recomendados en dicha guía para la duración del baño diferenciando las distintas etapas consideradas

El resto de los parámetros como la ingesta de agua durante el baño, tasa de inhalación, superficie cutánea expuesta y el peso corporal también se han obtenido de la misma fuente bibliográfica en sus diferentes capítulos (Capítulo 3, Capítulo 6, Capítulo 7 y Capítulo 8, respectivamente) (U.S. EPA, 2008). En cuanto a la ingesta de agua, se ha considerado la misma ingesta que se realizaría en el caso de practicar natación (Dufour et al., 2006) debido a que es la actividad que más se aproxima a la del baño y se considera el mismo valor para las tres categorías (Tabla 2).

En el caso de la exposición cutánea, la superficie dérmica total expuesta se ha corregido con un factor de 0,9 para tener en cuenta la superficie ocupada por el cuero cabelludo (Kim et al., 2004). En la frecuencia de exposición se ha considerado que se realiza un baño diario, pues es una práctica habitual, y durante 350 días al año (U.S. EPA, 1992b).

Tabla 2 .Parámetros de los modelos (tipo de distribución y parámetros de la distribución).

Parámetro	Rango de Edad	Unidades	Tipo de Distribución	Parámetros Distribución
Tiempo de Exposición, ET (U.S. EPA, 2008)	De 0 a 1 año	min baño ⁻¹	Normal	(18,701 ; 9,065)
	De 1 a 2 años	"	"	(21,156 ; 7,836)
	De 2 a 3 años	"	"	(20,950 ; 9,064)
Tasa de Ingestión, IR (Dufour, 2006)	De 0 a 3 años	L h ⁻¹	Puntual	0,049
Frecuencia de Exposición, EF (U.S. EPA, 1992)	De 0 a 3 años	Baños año ⁻¹	Puntual	350
Superficie Cutánea Expuesta, SA (U.S. EPA, 2008)	De 0 a 1 año	m ²	Lognormal	(0,447 ; 0,096)
	De 1 a 2 años	"	"	(0,525 ; 0,098)
	De 2 a 3 años	"	"	(0,606 ; 0,091)
Tasa de Inhalación, IR (U.S. EPA, 2008)	De 0 a 1 año	m ³ día ⁻¹	Normal	(8,760 ; 2,423)
	De 1 a 2 años	"	"	(13,330 ; 2,491)
	De 2 a 3 años	"	"	(13,097 ; 0,136)
Temperatura Habitación (Steen, 2008)	De 0 a 3 años	°C	Puntual	25
Peso Corporal, BW (U.S. EPA, 2008)	De 0 a 1 año	kg	Lognormal	(9,105 ; 0,141)
	De 1 a 2 años	"	"	(11,267 ; 0,140)
	De 2 a 3 años	"	"	(20,950 ; 9,064)

Para algunos de los modelos es necesario conocer ciertas propiedades físicoquímicas de los compuestos que se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades físicas y peso molecular de los compuestos para el cálculo de parámetros.

Compuesto	H (atm m ³ mol ⁻¹)	logK _{ow} ^a	Peso Molecular
α-pineno	2,90E-1 ^b	4,37	136
d-limoneno	3,43E-1 ^c	4,57	136
Linalool	2,15E-5 ^d	3,28	154
Citral	4,35E-5 ^e	3,17	152
Cinamaldehído	3,50E-6 ^e	2,22	132
Hidroxicitronellal	2,39E-8 ^d	1,54	172
Hexilcinamaldehído	1,00E-5 ^f	4,82	216
Benzil Benzoato	2,30E-7 ^b	3,97	212

^a Becerril et al., 2010

^b U.S. EPA, 2010a

^c U.S: EPA, 2010b

^d Chemspider, 2011

^e HSDB, 2011

^f U.S. EPA, 2009

2.1.5. Caracterización del riesgo.

Esta es la última etapa del análisis de riesgo y tiene por objeto predecir la probabilidad y severidad del impacto sobre la salud en la población expuesta. Para ello, es necesario integrar la evaluación de la exposición y el análisis dosis-respuesta.

Es necesario empezar realizando una evaluación de la información recogida en las etapas anteriores para verificar que se ha obtenido la información necesaria y comprobar la consistencia interna de los resultados obtenidos.

De acuerdo con Moreno (2003) los datos necesarios para la caracterización del riesgo son:

La dosis externa de cada uno de los contaminantes, las rutas medioambientales y las vías de exposición, la información sobre la toxicidad de cada uno de los contaminantes y los resultados del análisis dosis-respuesta, que en función del tipo de efecto serán:

-Para efectos cancerígenos, los factores de pendiente y el peso de la evidencia.

-Para los efectos no cancerígenos, las dosis de referencia, los efectos críticos, los factores de incertidumbre y de modificación, el tipo de dosis y los datos toxicocinéticos relevantes.

2.1.5.1. Cuantificación del riesgo

Una vez comprobado que se ha recopilado toda la información necesaria, el siguiente paso es cuantificar el riesgo asociado a cada una de las sustancias para cada ruta de exposición, diferenciando entre sustancias cancerígenas y no cancerígenas.

Para efectos no cancerígenos, la caracterización del riesgo se realiza mediante el cálculo del *cociente de peligrosidad* HQ (*Hazard Quotient*) que representa la relación entre la dosis ambiental (E) y la dosis de referencia (RfD):

$$HQ = \frac{E}{RfD} \quad \text{Ec.[13]}$$

Este HQ se basa en lo comentado anteriormente para la RfD de que para valores inferiores a esa dosis, no es probable la aparición de efectos adversos, mientras que por el contrario, cuanto más se exceda esta dosis, mayores van a ser los efectos adversos.

Cuando existe la exposición a distintos contaminantes por la misma ruta, se puede suponer que los efectos son aditivos y entonces se puede calcular el índice de peligrosidad HI (*Hazard Index*).

$$HI = \sum_{i=1}^n \frac{E_i}{RfD_i} \quad \text{Ec.[14]}$$

Donde E_i y RfD_i son la dosis media diaria y la dosis de referencia para el contaminante i respectivamente y n es el número de contaminantes a los que se está expuesto simultáneamente.

De esta manera, si el valor del índice es inferior a uno, no es previsible que haya efectos adversos sobre la salud; mientras que se pueden obtener valores significativos de riesgo debido a la exposición simultánea, aunque no se excedan los valores máximos para cada uno de los contaminantes por separado.

Además puede calcularse el índice de peligrosidad total (HI_t) considerando la exposición simultánea de varias rutas distintas:

$$HI_t = \sum_{i=1}^n HI_i \quad \text{Ec.}[15]$$

Donde HI_i es el índice de la vía de exposición i y n es el número total de vías de exposición que actúan simultáneamente.

Las funciones de distribución para los indicadores de riesgo considerados fueron obtenidos a partir la realización una simulación de Monte Carlo con 10.000 iteraciones para los parámetros considerados, y la resolución de los correspondientes modelos mediante el software comercial PASW Statistics v.18.

2.1.5.2. Incertidumbre.

La siguiente etapa en la caracterización del riesgo es la evaluación de la incertidumbre.

A lo largo de todo el proceso de análisis de riesgo se asume la realización de una serie de hipótesis y/o simplificaciones que introducen incertidumbre en el resultado final del análisis. Debido a esto, deben documentarse para permitir una mejor comprensión de los resultados obtenidos y su aplicación en la gestión de riesgos (Moreno, 2003) y además, permitir que la caracterización del riesgo siga los principios fijados de transparencia, claridad, consistencia y racionalidad (U.S. EPA, 2011).

Las principales fuentes de incertidumbre en el análisis de riesgo se encuentran en la definición del escenario ambiental. Las rutas ambientales de exposición, así como la predicción cuantitativa de la concentración de los contaminantes mediante modelos teóricos más o menos complejos entrañan siempre una serie de simplificaciones que dan lugar a la consiguiente introducción de incertidumbre en el proceso de análisis.

Las técnicas utilizadas en el tratamiento de la incertidumbre son técnicas cuantitativas mediante métodos numéricos. La simulación de Monte Carlo es uno de los más utilizados en la actualidad y consiste en resolver los modelos repetidamente asignando valores aleatorios, pero siguiendo la función de distribución asignada, a los distintos parámetros del modelo. De esta manera, se consigue tras múltiples resoluciones una distribución estadística para los resultados (U.S. EPA, 1996). La simulación se realizó mediante el software Crystal Ball Fusion Edition Release 11.1.1.1.00.

Una vez realizada la caracterización del riesgo, es necesario presentar los resultados de forma clara y concisa, generalmente mediante tablas resumen donde se deben incluir distintos aspectos en función del tipo de riesgo (Moreno, 2003)

Riesgo no cancerígeno:

- Dosis media diaria
- Dosis de referencia (RfD)
- Los cocientes de peligrosidad (HQ) para cada contaminante y vía de exposición.
- Los índices de peligrosidad (HI) para cada vía de exposición
- El índice de peligrosidad total.

Una vez realizados todos los pasos anteriores, es necesario valorar los resultados en mediante un análisis de sensibilidad para algunos de los parámetros usados, con el objetivo de determinar la incertidumbre asociada y poder obtener las pertinentes conclusiones.

3. Resultados y discusión

En este apartado se presentan los resultados obtenidos para la realización del estudio de riesgo.

En primer lugar se realizó un estudio preliminar para determinar los compuestos para los cuales se puede plantear el análisis de riesgo en base a la información disponible. Una vez identificados estos compuestos, se estimaron sus valores de RfD para las distintas vías de exposición y se llevó a cabo la caracterización del riesgo.

Finalmente, se determinó la influencia de las distintas variables consideradas en el HI para cada vía mediante un análisis de la incertidumbre.

3.1. Estudio preliminar de compuestos alérgenos en aguas de baño.

El primer paso fue determinar el potencial tóxico de cada una de las sustancias y clasificarlas atendiendo a su dosis letal mediana (LD_{50}) para las distintas rutas de exposición (Tabla 5) de acuerdo a los criterios establecidos en la reglamentación europea para sustancias químicas (UE, 1982).

Tabla 4. Clasificación de las sustancias analizadas en aguas de baño para niños

Compuesto	CAS	Oral	Inh	Dérmica	Clase	Referencia
		DL ₅₀ (rata)	LC ₅₀ (rata)	DL ₅₀ (conejo)		
		mg kg ⁻¹	mg m ⁻³	mg kg ⁻¹		
α-pineno	80-56-8	3700	ND	5000		a
Alcohol anisílico	105-13-5	1200	ND	3000	NOCIVA	b
Alcohol amilcinamílico	101-85-9	4000	ND	>5000		a
Alcohol bencílico	100-51-6	1570	ND	200		a
Alcohol cinámico	104-54-1	2000	ND	5000	NOCIVA	b
Amilcinamaldehído	122-40-7	3730	ND	ND		a
Bencil salicilato	118-58-1	2227	ND	14150		a
Benzoato de bencilo	120-51-4	1904	ND	4000	NOCIVA	b
Cinamaldehído	104-55-2	2200	ND	> 2000		b
Cinamato de bencilo	103-41-3	5530	ND	>3000		b
Citral	5392-40-5	4950	ND	2250		c
Citronelol	106-22-9	3450	ND	2650		c
Cumarina	91-64-5	293	ND	242	NOCIVA	b
d-limoneno	5989-27-5	> 2000	ND	> 2000		c
Eugenol	97-53-0	1930	ND	ND	NOCIVA	b
Farnesol	4602-84-0	6000	ND	> 5000		b
Geraniol	106-24-1	3450	ND	2650		b
Hidroxicitronelal	107-75-5	>5000	ND	>2000		a
Hexilcinamaldehído	101-86-0	3100	ND	ND		a
Isoeugenol	97-54-1	1560	ND	ND	NOCIVA	b
Lilial	80-54-6	1390	ND	> 5000	NOCIVA	a
Linalol	78-70-6	2790	ND	5610		c
Lyrál	31906-04-4	3227	ND	11221		a
Metil-2-octinoato	111-12-6	1530	ND	3300	NOCIVA	a
Metilionona	127-51-5	> 5000	ND	>5000		a
Metil eugenol	93-15-2	1179	>4800	>5000	NOCIVA	b

Nota: ^aThegoodscentscompany, 2011

^bMerck, 2011

^cHSDB, 2011

ND: No Determinado

Existen diez compuestos de los encontrados en aguas de baño infantiles, que debido a su DL₅₀, pueden considerarse como nocivas para el ser humano (Tabla 1) según la legislación europea (UE, 1982) y producir efectos negativos sobre la salud debido a su ingestión o a su absorción cutánea.

Cabe resaltar el caso de la cumarina, que resulta ser el compuesto más nocivo de los analizados, con un potencial tóxico similar para dos vías distintas (oral y absorción cutánea).

Otro de los compuestos cuyo comportamiento de riesgo resulta interesante analizar es el alcohol bencílico. Éste presenta un elevado potencial tóxico por vía dérmica, que es considerada la principal vía de exposición a estos compuestos durante el baño.

El resto de los compuestos no presentan valores de toxicidad aguda elevados y por lo tanto, no se pueden clasificar como nocivas o tóxicas para el ser humano (UE, 1982). De hecho, algunas de estas sustancias se utilizan frecuentemente como aditivos alimentarios y son reconocidos como compuestos generalmente considerados como seguros (*Generally Recognized as Safe* –GRAS-) por la *U.S. Food and Drug Administration* (U.S. FDA), por lo que su exposición por vía oral no se considera que pueda presentar ningún riesgo para la salud. Estos compuestos son el α -pineno, alcohol bencílico, cinamaldehído, citral, d-limoneno, eugenol, geraniol, linalol y metil eugenol.

Cabe destacar el caso del alcohol bencílico, clasificado según la legislación europea (UE, 1982) como nocivo (Tabla 4) y, sin embargo, la U.S. EPA lo considera como GRAS.

A continuación se analiza si estos compuestos pueden tener efectos cancerígenos, teratogénicos o mutagénicos de acuerdo a la información disponible (Tabla 5).

Tabla 5. Información sobre efectos cancerígenos, teratogénicos o mutagénicos para algunos de los compuestos analizados en aguas de baño (Fuente: *Hazardous Substances Data Base*, HSDB, 2011).

Compuesto	MUTAGÉNICOS	TERATOGENICOS	CANCERÍGENOS
α -pineno	NO	NO	NO
Alcohol bencílico	NO	NO	NO
Amilcinamaldehído	NO		
Cinamaldehído	SI	NO	NO
Citral	NO	SI	SI
Citronelol	NO	NO	NO
Cumarina			NO
d-limoneno	NO		NO
Eugenol	NO		SI
Farnesol	NO		
Geraniol	NO	NO	NO
Hexilcinamaldehído	NO		
Isoeugenol	NO		
Linalol	NO	NO	NO
Metil eugenol			SI

Sólo cuatro de los quince compuestos para los cuales existe información disponible presentan efectos mutagénicos (cinamaldehído), teratógenos (citral) y cancerígenos (citral, eugenol, metil eugenol).

El citral ha dado positivo en uno de los ensayos clínicos realizados para efectos teratogénicos en ratas, y existe evidencia probable de efectos cancerígenos en ensayos con ratones (HSDB, 2011).

En cuanto al eugenol, existe evidencia limitada de efectos cancerígenos en animales (HSDB, 2011) y para el metil eugenol existe evidencia de ser un probable agente cancerígeno para el ser humano (*U.S National Toxicology Program NTP*, 2011). Ambos compuestos están considerados como GRAS por la U.S. EPA.

A continuación, se analizaron algunas de sus propiedades físicoquímicas para poder determinar cuáles podrían ser las principales vías de exposición a estos compuestos.

Inhalación

Para esta vía el parámetro fundamental es la volatilidad del compuesto, representada por su constante de Henry (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de las sustancias analizadas en aguas de baño en función de su volatilidad (Moreno, 2003).

Compuesto	VOLATILIDAD			
	Constante de Henry (H)	Elevada Volatilidad	Volatilidad Intermedia	No Volátil
	$\frac{\text{atm m}^3 \text{ mol}^{-1}}{(25^\circ\text{C})}$	$H > 1\text{E-}3$	$1\text{E-}3 < H < 1\text{E-}7$	$H < 1\text{E-}7$
α -pineno	0,29	X		
Alcohol anisílico	3,79E-08			X
Alcohol amilcinámico	7,17E-07		X	
Alcohol bencílico	3,37E-07		X	
Alcohol cinámico	8,68E-08			X
Amilcinamaldehído	7,80E-06		X	
Bencil salicilato	3,67E-03	X		
Benzoato de bencilo	2,30E-07		X	
Cinamaldehído	3,50E-06		X	
Cinamato de bencilo	3,30E-07		X	
Citral	4,35E-05		X	
Citronelol	5,68E-05		X	
Cumarina	9,92E-08			X
d-limoneno	0,343	X		
Eugenol	2,00E-06		X	
Farnesol	2,52E-04		X	
Geraniol	5,89E-05		X	
Hidroxicitronelal	2,39E-08			X
Hexilcinamaldehído	1,00E-05		X	
Isoeugenol	2,74E-07		X	
Lilial	5,35E-06		X	
Linalol	2,15E-05		X	
Lyril	4,35E-05		X	
Metil-2-octinoato	1,01E-04		X	
Metilionona	2,83E-04		X	
Metil eugenol	5,60E-06		X	

A la vista de estos resultados, sólo tres compuestos (α -pineno, d-limoneno y bencil salicilato) pueden presentar riesgo elevado por vía de inhalación debido a su elevada volatilidad. Los dos primeros compuestos son extremadamente volátiles, lo que puede resultar en elevadas concentraciones de los mismos en el ambiente debido a su evaporación.

En el caso del hidroxicitronelal, el alcohol anisílico, el alcohol cinámico y la cumarina, su baja volatilidad determina que su concentración en el ambiente sea muy baja, y por lo tanto su riesgo para la vía de inhalación sea muy reducido.

El resto de los compuestos son ligeramente volátiles, por lo que dependerá de la concentración de estos compuestos en el agua, para determinar si pueden existir concentraciones significativas de estos compuestos en el ambiente.

Absorción cutánea.

El principal parámetro fisicoquímico que interviene en la absorción cutánea de acuerdo al modelo considerado es el coeficiente de reparto octanol-agua (K_{ow}). En base a este parámetro, valores de $\log K_{ow} > 4,5$ significan una alta tendencia a la bioacumulación (U.E., 2006) y una elevada permeabilidad a través de la piel (U.S. EPA, 1992a).

Sólo cuatro de los compuestos analizados en aguas de baño infantiles presentan valores de $\log K_{ow}$ superiores a 4,5 (Tabla 7).

Tabla 7. Compuestos con valores de $\log K_{ow}$ superiores a 4,5 en los compuestos analizados en aguas de baño infantiles.

Compuesto	Log K_{ow}
Amilcinamaldehído	4,80
d-limoneno	4,57
Farnesol	5,31
Hexilcinamaldehído	4,82

3.1.1. Determinación de las Dosis de Referencia (RfD)

Una vez realizado el estudio preliminar para determinar los posibles compuestos que pueden ser objeto del análisis de riesgo ambiental, es necesario obtener los valores de las RfD para poder determinar los valores de riesgo.

En la actualidad no existen valores de RfD reconocidos para ninguno de los compuestos analizados en las aguas de baño infantiles en las bases de datos consultadas (IRIS,

ESIS), por lo que fue necesario estimarlas a partir de los datos toxicológicos disponibles que se indican en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados y tipo de ensayos para la determinación de las RfD para compuestos analizados en aguas de baño infantiles.

Compuesto	Via	NOAEL	LOAEL	Tipo de ensayo
		mg kg ⁻¹ dia ⁻¹	mg kg ⁻¹ dia ⁻¹	
α-pineno	Oral	250		Subcrónico
	Inhalación	72	144	
	Dérmica			
Alcohol benéfico	Oral	200		Subcrónico
Amilcinamaldehído	Oral	290		Subcrónico
Benzoato de bencilo	Oral	595		Subcrónico
	Inhalación			
	Dérmica		556	
Cinamaldehído	Oral	235	470	Subcrónico
	Inhalación			
	Dérmica		125	
Citral	Oral	200		Subcrónico
	Inhalación			
	Dérmica	250		
Citronelol	Oral	50		Subcrónico
Cumarina	Oral	10		Subcrónico
d-limoneno	Oral	150	400	Subcrónico
	Inhalación	250		
	Dérmica	250		
Eugenol	Oral	79,3	960	Subcrónico
Geraniol	Oral	500		Subcrónico
Hexilcinamaldehído	Oral	30	300	Subcrónico
	Inhalación			
	Dérmica		125	
Hidroxicitronelal	Oral	250		Subcrónico
	Inhalación			
	Dérmica			
Isoeugenol	Oral	70		Subcrónico
Lilial	Oral	25		Subcrónico
Linalol	Oral	117		Subcrónico
	Inhalación		500	
	Dérmica	250	1000	
Metilionona	Oral	4		Subcrónico
Metil eugenol	Oral	10	37	Subcrónico

Sólo para 19 de los 26 compuestos analizados en aguas de baño infantiles, y que están considerados probablemente como alérgenos, se han realizado ensayos subcrónicos. Para reducir la incertidumbre en el estudio, el criterio de selección de los compuestos considerados en el ERA fue que dispusiera datos suficientes para determinar un valor de RfD para al menos dos vías distintas, de manera que sólo fuera necesario extrapolar los datos para una única vía, por lo que el estudio se redujo a ocho.

Para estos ocho compuestos se han determinado las RfD para las tres vías de exposición consideradas utilizando los datos de la Tabla 9, teniendo en cuenta el tipo de ensayo realizado y el tipo de parámetro utilizado (NOAEL o LOAEL) según la Ec.[1]

Tabla 9. Valores de RfD utilizados para el análisis de riesgo para compuestos analizados en aguas infantiles.

Compuesto	Via	RfD
		mg kg ⁻¹ día ⁻¹
α-pineno	Oral	0,25
	Inhalación	0,07
	Dérmica	0,25*
Benzoato de bencilo	Oral	0,60
	Inhalación	0,60*
	Dérmica	0,06
Cinamaldehído	Oral	0,24
	Inhalación	0,24*
	Dérmica	0,01
Citral	Oral	0,10
	Inhalación	0,10*
	Dérmica	0,25
d-limoneno	Oral	0,15
	Inhalación	0,25
	Dérmica	0,25
Hexilcinamaldehído	Oral	0,03
	Inhalación	0,03*
	Dérmica	0,01
Hidroxicitronelal	Oral	0,25
	Inhalación	0,21
	Dérmica	0,25*
Linalol	Oral	0,12
	Inhalación	0,05
	Dérmica	0,25

Nota: * indica ruta oral

Una vez obtenidas las RfD para estos ocho compuestos, se realizó la caracterización del riesgo para la exposición a estos compuestos.

3.2. Caracterización del riesgo.

Se han calculado los cocientes de peligrosidad (HQ) y los índices de peligrosidad (HI) para la exposición a sustancias consideradas como probablemente alérgenos durante el baño en niños.

Para la realización del análisis de riesgo se han considerado tres categorías atendiendo a la edad:

- Entre 0 y 1 año.
- Entre 1 y 2 años.
- Entre 2 y 3 años.

A continuación se muestran los resultados del análisis de riesgo para efectos no cancerígenos para las categorías consideradas. El índice de peligrosidad total (HQ_t) para cada compuesto químico se ha determinado como la suma de los cocientes de peligrosidad (HQ) obtenidos para cada una de las tres vías de exposición consideradas (oral, por inhalación, y absorción cutánea).

A continuación se muestran los parámetros de las funciones de distribución ajustadas a partir de los datos experimentales (Becerril et al, 2010) para determinar la concentración de los distintos compuestos en aguas de baño (Tabla 10)

Tabla 10.- Composición de las aguas de baño para niños: Tipo de Distribución y parámetros.

Compuesto	Unidades	Tipo Distribución	Parámetros Distribución ^a
α -pineno	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(33,531 ; 155,972)
d-limoneno	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(21,468 ; 380,938)
Linalol	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(20,752 ; 105,011)
Citral	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(4,419 ; 8,190)
Cinamaldehído	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(0,800 ; 0,910)
Hidroxicitronelal	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(29,860 ; 63,246)
Hexilcinamaldehído	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(2,050 ; 9,055)
Benzoato bencílico	$\mu\text{g L}^{-1}$	Lognormal	(4,996 ; 72,894)

Nota: Becerril et al., 2010

^a(media ; desviación típica).

En las Tablas 11 a 13 se presenta el resumen (media, desviación típica, y valores de los percentiles 10, 50 y 90) de los resultados obtenidos por el método de Monte Carlo para la exposición de niños a compuestos considerados para cada una de las tres categorías descritas.

Tabla 11. Resumen de la estimación de HQ_t por compuesto químico para niños entre 0 y 1 año de edad.

COMPUESTO	Media	Desv. Tip	Percentiles		
			10	50	90
α -pineno	7,28E+01	3,34E+02	1,16E+00	1,31E+01	1,38E+02
d-limoneno	1,56E+01	1,55E+02	3,26E-02	7,61E-01	1,86E+01
Linalol	7,60E-03	3,87E-02	1,18E-04	1,37E-03	1,47E-02
Citral	1,52E-03	2,97E-03	1,23E-04	6,65E-04	3,47E-03
Cinamaldehído	4,18E-04	1,10E-03	6,10E-05	2,47E-04	8,89E-04
Hidroxicitronelal	3,84E-04	8,69E-04	2,81E-05	1,58E-04	8,56E-04
Hexilcinamaldehído	4,10E-02	1,37E-01	9,24E-04	8,64E-03	8,35E-02
Benzil benzoato	5,06E-03	3,52E-02	1,74E-05	3,78E-04	7,05E-03

Tabla 12. Resumen de la estimación de HQ_t por compuesto químico para niños entre 1 y 2 años de edad.

COMPUESTO	Media	Desv. Tip	Percentiles		
			10	50	90
α -pineno	9,13E+01	3,09E+02	1,90E+00	1,93E+01	1,97E+02
d-limoneno	2,10E+01	2,13E+02	4,81E-02	1,14E+00	2,60E+01
Linalol	8,96E-03	4,57E-02	1,63E-04	1,71E-03	1,78E-02
Citral	1,99E-03	4,34E-03	1,74E-04	8,83E-04	4,57E-03
Cinamaldehído	4,22E-04	5,13E-04	8,34E-05	2,72E-04	9,00E-04
Hidroxicitronelal	3,68E-04	7,45E-04	2,78E-05	1,56E-04	8,61E-04
Hexilcinamaldehído	4,16E-02	1,78E-01	9,25E-04	8,87E-03	8,30E-02
Benzil benzoato	4,90E-03	3,23E-02	1,85E-05	3,71E-04	7,20E-03

Tabla 13. Resumen de la estimación de HQ_t por compuesto químico para niños entre 2 y 3 años de edad.

COMPUESTO	Media	Desv. Tip	Percentiles		
			10	50	90
α -pineno	7,34E+01	2,70E+02	1,30E+00	1,40E+01	1,41E+02
d-limoneno	1,33E+01	8,26E+01	3,42E-02	8,24E-01	1,87E+01
Linalol	5,06E-03	3,17E-02	7,76E-05	8,53E-04	9,18E-03
Citral	1,55E-03	3,22E-03	1,26E-04	6,59E-04	3,61E-03
Cinamaldehído	3,85E-04	4,88E-04	7,02E-05	2,43E-04	8,32E-04
Hidroxicitronelal	3,16E-04	6,58E-04	2,16E-05	1,29E-04	7,28E-04
Hexilcinamaldehído	3,64E-02	1,18E-01	8,63E-04	7,97E-03	7,51E-02
Benzil benzoato	4,88E-03	3,90E-02	1,75E-05	3,37E-04	6,79E-03

El α -pineno y el d-limoneno presentan los mayores valores del percentil 50 en todas las categorías consideradas.

Para el α -pineno, este valor es superior a la unidad (valor umbral por debajo del cual no se esperan efectos adversos sobre la salud), lo que significa que puede existir un riesgo para la salud del niño. En cuanto al d-limoneno, este valor está muy próximo a la unidad, pero no la supera para el valor del percentil 50.

Atendiendo a los valores del percentil 90 para estos dos compuestos, ambos son superiores a la unidad. A la vista de estos resultados, la exposición de los niños a estos compuestos puede suponer cierto nivel de riesgo, especialmente teniendo en cuenta que la ruta considerada no tiene por qué ser la única que suponga exposición a los mismos.

Para el resto de los compuestos considerados, los valores del percentil 90 son inferiores a la unidad en todos los casos, por lo que en principio no deberían esperarse efectos adversos sobre la salud de los niños para estos compuestos en las condiciones estudiadas.

Los valores elevados obtenidos para el α -pineno y para el d-limoneno son debidos fundamentalmente a su alta volatilidad (Tabla 6), lo que unido a su elevada concentración en las aguas, da lugar a altas concentraciones de estos compuestos en las proximidades de la superficie del agua, que pueden ser fácilmente inhaladas por los niños.

Además, en el caso del α -pineno, el valor de la RfD por inhalación es de las más bajas (Tabla 9), por lo que al relacionar la elevada dosis externa a la que está expuesto el niño con esta baja dosis de referencia, da lugar a valores de HQ muy elevados.

Por otro lado, el hidroxicitronelal y el cinamaldehído son los compuestos que presentan los menores valores del HQ_t en todos los casos (inferiores a 0,001). En el caso del cinamaldehído, este es el compuesto que se encuentra en menor concentración en las aguas consideradas (Tabla 10), lo que, unido a su baja volatilidad proporciona bajas concentraciones de este compuesto en el ambiente.

La concentración en el agua de baño del hidroxicitronelal es superior a la del cinamaldehído, pero su baja volatilidad (Tabla 6), da lugar a bajas concentraciones de este compuesto en el ambiente por lo que el riesgo por la vía de inhalación es muy bajo.

Es interesante destacar el caso del hexilcinamaldehído, que a pesar de ser uno de los compuestos con menor concentración en las aguas estudiadas (sólo el cinamaldehído presenta menor concentración) y tener una baja volatilidad (Tabla 6), su valor de HQ_t sólo es superado por el α -pineno y el d-limoneno.

Esto es debido a que de acuerdo a los estudios toxicológicos disponibles, el hexilcinamaldehído es el que presenta la menor RfD (Tabla 9), de ahí que incluso a bajas concentraciones, el HQ_t resultante sea tan elevado.

En las Tablas 14 a 16 se presenta el resumen (media, desviación típica y valores de los percentiles 10, 50 y 90) de los HI obtenidos para la exposición de niños durante el baño a compuestos considerados como probablemente alérgenos, por cada una de las tres vías consideradas (oral, inhalación y absorción cutánea). Para la determinación de los HI se ha supuesto que los efectos debidos a la exposición a los distintos compuestos son aditivos

Tabla 14. Resumen de la estimación del HI para cada vía de exposición para niños entre 0 y 1 año de edad.

Via Exposición	Media	Desv. Tip	Percentiles		
			10	50	90
ORAL	1,19E-03	2,69E-03	1,82E-04	6,11E-04	2,38E-03
DÉRMICA	1,00E-01	2,50E-01	9,75E-03	3,92E-02	2,09E-01
INHALACIÓN	8,84E+01	3,70E+02	2,28E+00	1,94E+01	1,67E+02

Tabla 15. Resumen de la estimación del HI para cada vía de exposición para niños entre 1 y 2 años de edad.

Via Exposición	Media	Desv. Tip	Percentiles		
			10	50	90
ORAL	1,07E-03	2,90E-03	1,89E-04	5,74E-04	2,04E-03
DÉRMICA	9,91E-02	2,96E-01	1,01E-02	4,05E-02	1,98E-01
INHALACIÓN	1,12E+02	3,74E+02	3,64E+00	2,86E+01	2,43E+02

Tabla 16. Resumen de la estimación del HI para cada vía de exposición para niños entre 2 y 3 años de edad.

Vía Exposición	Media	Desv. Tip	Percentiles		
			10	50	90
ORAL	8,35E-04	1,98E-03	1,27E-04	4,28E-04	1,70E-03
DÉRMICA	8,80E-02	1,91E-01	8,98E-03	3,59E-02	1,90E-01
INHALACIÓN	8,67E+01	2,82E+02	2,44E+00	2,07E+01	1,75E+02

3.2.1. Vía de inhalación.

Puede observarse que en los tres casos considerados, la principal vía de exposición a estos compuestos es la de inhalación, con valores superiores a la unidad (valor umbral por debajo del cual no se esperan efectos adversos sobre la salud) incluso para el percentil 10.

Por esta razón, el HQ para el α -pineno y el d-limoneno da como resultado un valor superior a la unidad, y su contribución conjunta constituye aproximadamente el 99% (94% y 5% respectivamente) del HI para esta vía.

La contribución del benzoato de bencilo y del hidroxicitronelal es prácticamente nula (3×10^{-6} y $3,1 \times 10^{-7}$ %, respectivamente) debido a que son los compuestos que presentan una menor volatilidad (Tabla 8) de ahí que la concentración estimada de estos compuestos en el ambiente será muy baja. Además, estos compuestos presentan los mayores valores de RfD para la inhalación (Tabla 11), dando como resultado valores del HQ muy bajos para esta vía de exposición.

En cuanto al resto de compuestos, la mayor contribución, después de α -pineno y d-limoneno, es debida al citral y al linalol con un 10^{-3} % en ambos casos. Sin embargo, para el citral, esta vía de exposición constituye el 68% de su HQ, siendo ésta la principal vía de exposición a este compuesto.

3.2.2. Vía Oral.

La vía oral es la que supone un menor riesgo para los compuestos considerados. Esto es razonable puesto que los compuestos α -pineno, d-limoneno, linalol, citral y cinnamaldehído están considerados por la U.S. FDA como GRAS, y por consiguiente, tienen elevadas dosis de referencia asociadas para la ruta oral.

En cambio, para el hidroxicitronelal y el benzoato de bencilo, que también tienen un elevado valor de RfD (Tabla 9), la vía oral es la principal vía de exposición. Así para el hidroxicitronelal supone aproximadamente el 51% del riesgo total para este compuesto.

Finalmente, el hexilcinnamaldehído es el compuesto que presenta una menor RfD para esta vía, sin embargo, sus bajas concentraciones en el agua dan como resultado un bajo valor del HQ.

3.2.3. Vía de absorción cutánea.

Es la principal vía de exposición a estos compuestos tras la inhalación. Los compuestos con una mayor contribución por esta vía es el hexilcinnamaldehído (aproximadamente un 51%), seguida por el α -pineno (33%) y el d-limoneno (8%). En el caso del α -pineno y el d-limoneno, esto es debido a los elevados valores de coeficiente de reparto octanol-agua (K_{ow}) que presentan (Tabla 4), pues el modelo considerado tiene una elevada dependencia de este parámetro (Ec.[7]). Además, el α -pineno y el d-limoneno presentan una elevada concentración en las aguas, lo que contribuye a que la dosis estimada sea elevada.

En cuanto al hexilcinnamaldehído, este compuesto presenta una baja concentración en las aguas, pero su elevada contribución al HI para esta vía de exposición se debe a su baja RfD, lo que da lugar a un elevado valor de HQ.

A continuación, se muestra una estimación del riesgo no cancerígeno (percentiles 50) por compuesto químico y vía de exposición donde se puede observar todo lo comentado anteriormente (Figuras 4 a 6) para los distintos casos considerados.

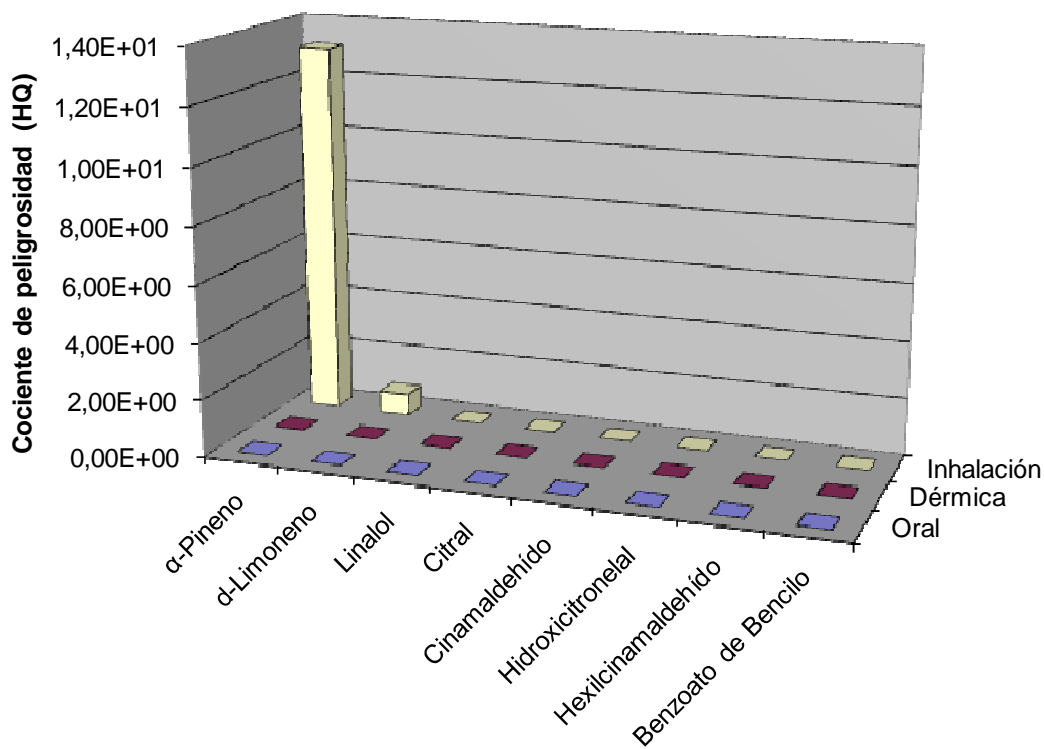


Figura 4. Estimación media del riesgo no cancerígeno (percentil 50) por compuesto químico y ruta de exposición para niños entre 0 y 1 año.

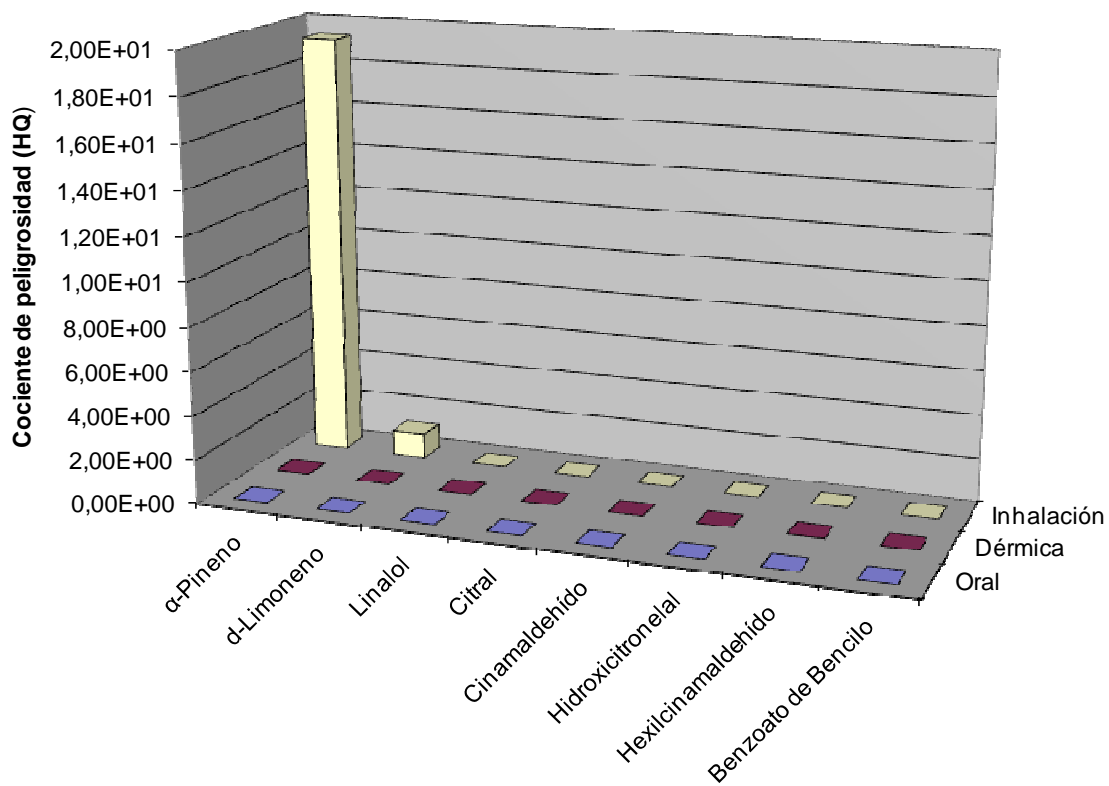


Figura 5. Estimación media del riesgo no cancerígeno (percentil 50) por compuesto químico y ruta de exposición para niños entre 1 y 2 años.

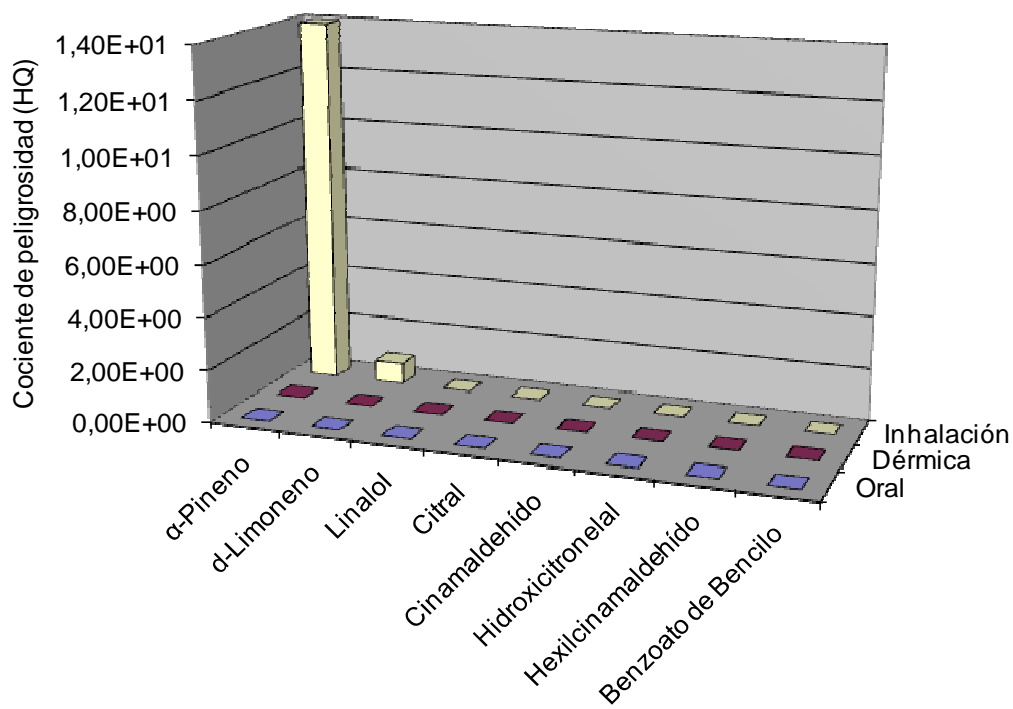


Figura 6. Estimación media del riesgo no cancerígeno (percentil 50) por compuesto químico y ruta de exposición para niños entre 2 y 3 años.

A la vista de la gráficas (Figuras 4 a 6), la principal fuente de riesgo por exposición de los niños durante el baño a los compuestos considerados, resulta de la exposición a α -pineno y al d-limoneno por la vía de inhalación, con valores muy superiores a los considerados como seguros.

En las Figuras 7 a 9, se ha truncado el gráfico para un valor del HQ de 0,1 para poder observar mejor la contribución de cada compuesto a cada vía de exposición. Además, de esta manera se tiene en cuenta que la U.S. EPA para el análisis de riesgo en niños, está considerando tener en cuenta un factor adicional de incertidumbre de 10 (U.S. EPA, 2006), lo que significa que valores de HQ superiores a 0,1 podrían suponer riesgo para la salud de los niños.

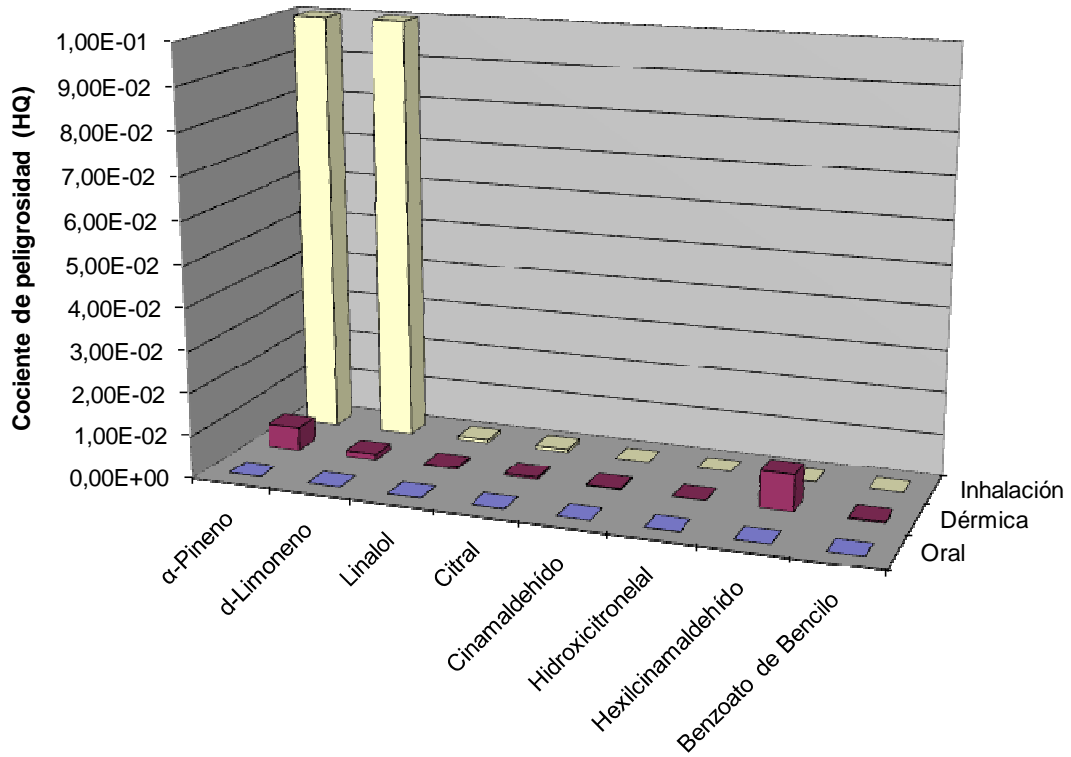


Figura 7. Contribución de los distintos compuestos a cada una de las vías de exposición con el valor de HQ truncado a 0,1 para niños entre 0 y 1 año.

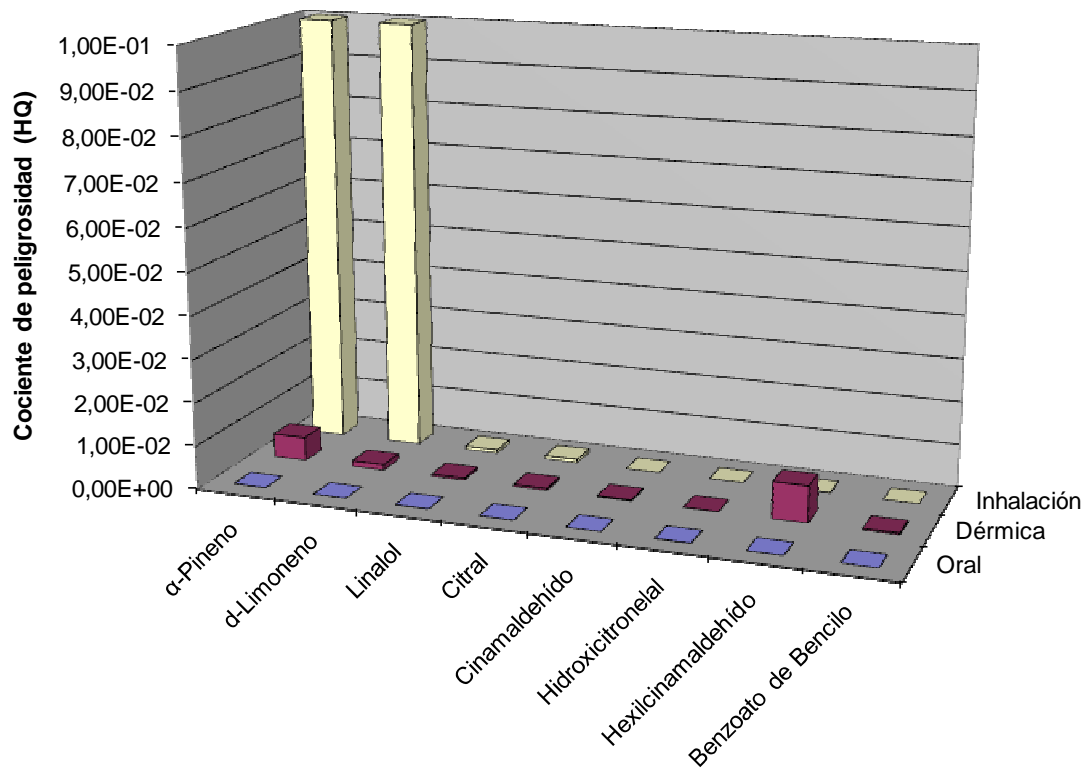


Figura 8. Contribución de los distintos compuestos a cada una de las vías de exposición con el valor de HQ truncado a 0,1 para niños entre 1 y 2 años.

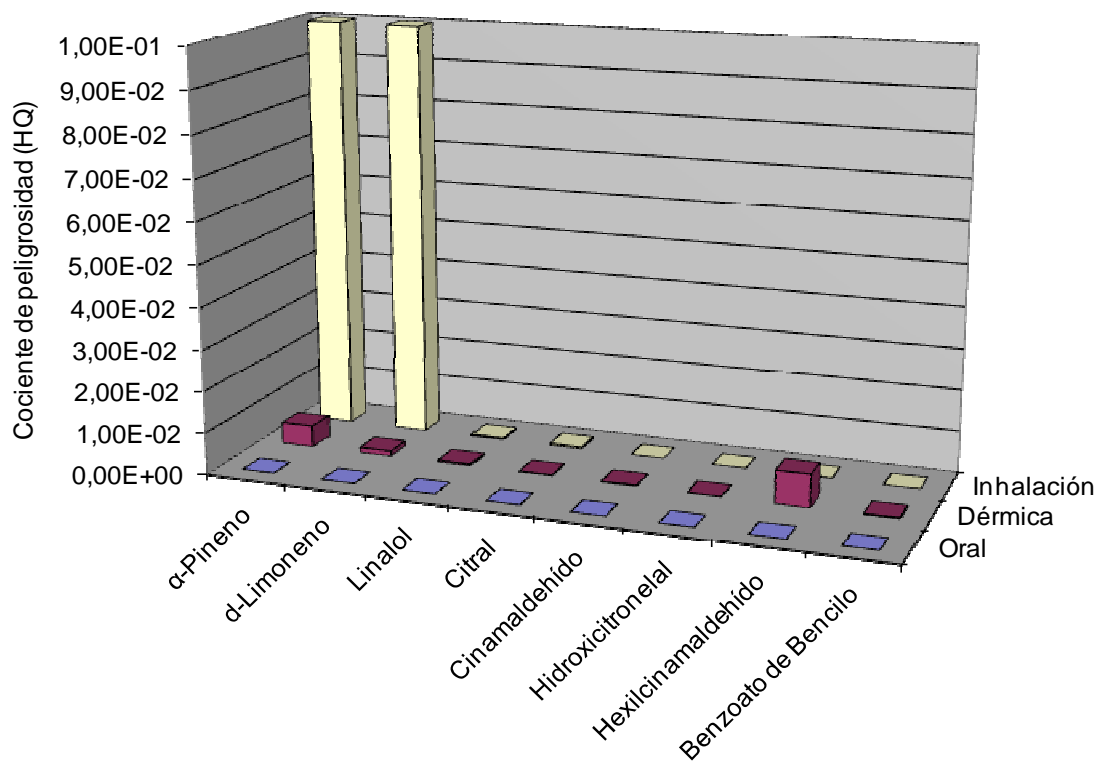


Figura 9. Contribución de los distintos compuestos a cada una de las vías de exposición con el valor de HQ truncado a 0,1 para niños entre 2 y 3 años.

En general no se observan diferencias que destacar en los resultados obtenidos para los tres grupos de edad considerados.

3.3. Incertidumbre en la ERA

En las ERA un aspecto importante son los análisis de sensibilidad paramétrica. En este caso, es importante tener en cuenta que existen otras variables consideradas como valores puntuales, lo cual también añade mayor incertidumbre a los resultados obtenidos. En los siguientes apartados se muestran los análisis obtenidos para las distintas vías consideradas.

Vía inhalación

Los resultados obtenidos para la exposición a los compuestos evaluados han sido calculados suponiendo que la temperatura de la habitación es de 25°C. La constante de Henry depende de este parámetro y, por tanto, la volatilización de los compuestos y consecuentemente la cantidad de éstos que es inhalada también.

Para determinar si cambios en la temperatura de la habitación, o en otros parámetros utilizados en el modelo, pueden suponer una elevada influencia en la exposición a estos compuestos por la vía de la inhalación se realizó un análisis de sensibilidad. Se le asignó una distribución uniforme para el parámetro temperatura de la habitación para el rango entre 21°C y 25°C (RITE, 2007). Para el resto de los parámetros analizados se consideraron las distribuciones asignadas anteriormente (Tabla 10) y los resultados se muestran en las Figuras 10 a 12.

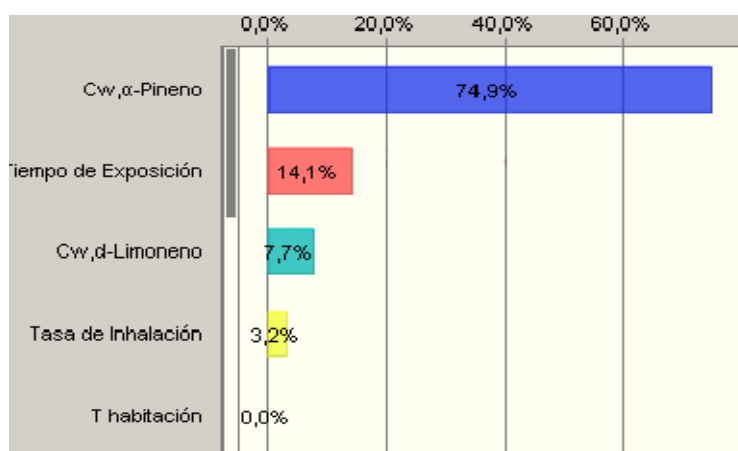


Figura 10. Porcentaje de influencia en la variación de las distintas variables para el HI por vía inhalación en niños entre 0 y 1 año.

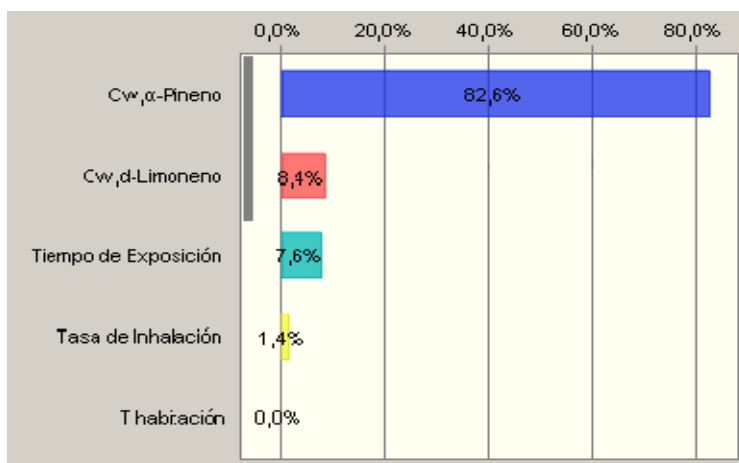


Figura 11. Porcentaje de influencia en la variación de las distintas variables para el HI por vía inhalación en niños entre 1 y 2 años.

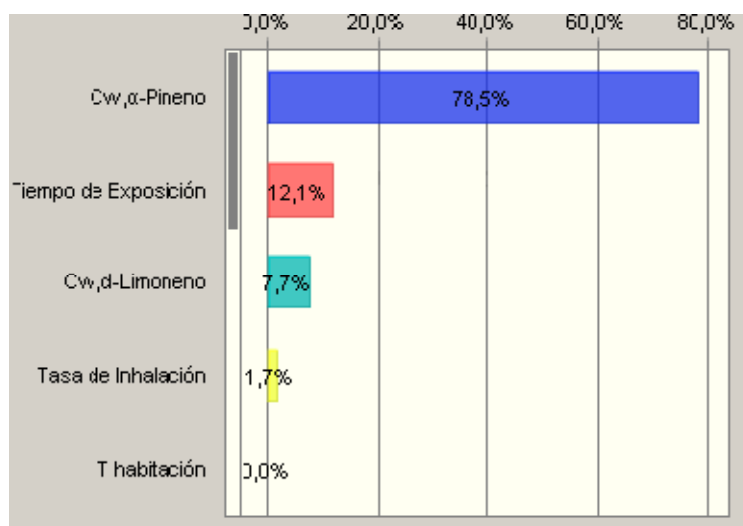


Figura 12. Porcentaje de influencia en la variación de las distintas variables para el HI por vía inhalación en niños entre 2 y 3 años.

El resultado del análisis es que la temperatura de la habitación sólo contribuye un máximo de 0,03% (para el caso de niños con edades entre 2 y 3) en la variación del HI para la vía de inhalación.

Los principales parámetros que afectan a la variación del HI son la concentración del α -pineno en agua (79% en promedio), seguido del tiempo de exposición (salvo en el caso de niños entre 1 y 2 años) con un 11% y la concentración de d-limoneno con 7,6%.

Absorción cutánea

Un análisis similar se ha realizado en el caso de la vía de absorción cutánea para determinar los principales parámetros que afectan al HI para esta vía en los distintos casos (Figuras 13 a 15).

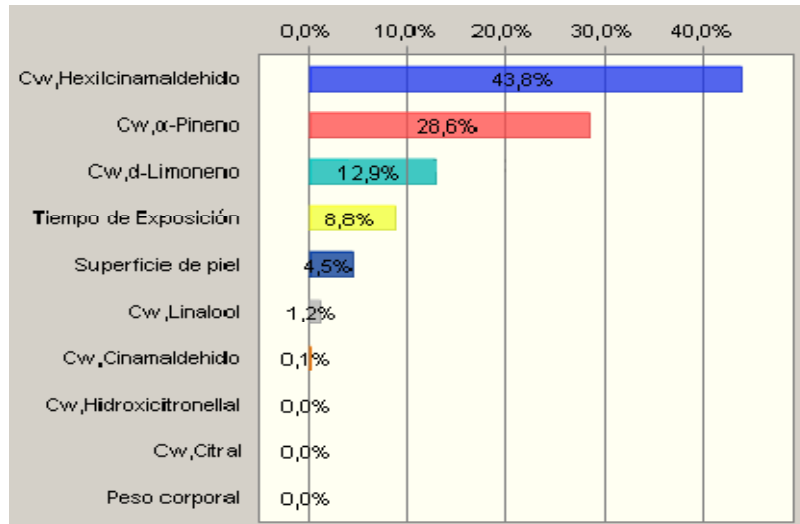


Figura 13. Porcentaje de influencia en la variación del HI para la vía de absorción cutánea para niños entre 0 y 1 año.

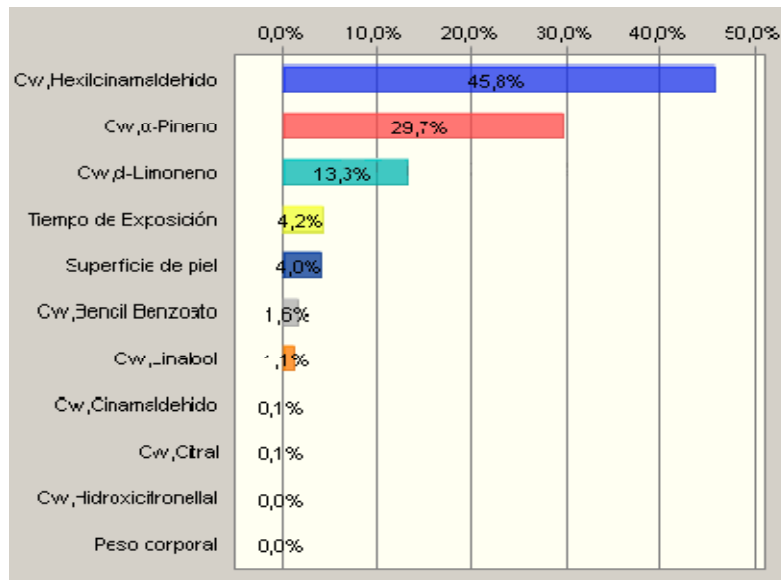


Figura 14. Porcentaje de influencia en la variación del HI para la vía de absorción cutánea para niños entre 1 y 2 años.

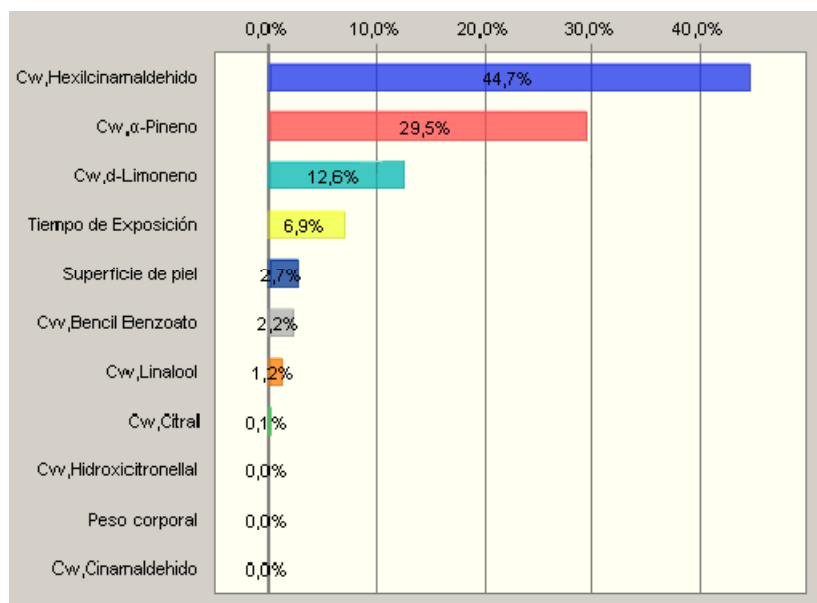


Figura 15. Porcentaje de influencia en la variación del HI para la vía de absorción cutánea para niños entre 2 y 3 años.

Los parámetros que más contribuyen a la variación del HI para esta vía son la concentración en agua de hexilcinamaldehído (42%), α -pineno (30%) y el d-limoneno (13,8%). En cuanto al resto de los parámetros, el tiempo de exposición afecta en mayor medida (5,5%) a la variación del HI que la superficie de piel expuesta (4,2%) excepto en el caso de los niños con edades entre 0 y 1 año de edad, donde ocurre lo contrario.

Vía oral

Del mismo modo se ha procedido para hacer el análisis de sensibilidad en la vía de exposición oral.

Como se puede observar en las Figuras 16-18, el principal parámetro que afecta al HI para la vía oral es el tiempo de exposición (40%) seguido de la concentración de linalol (19%).

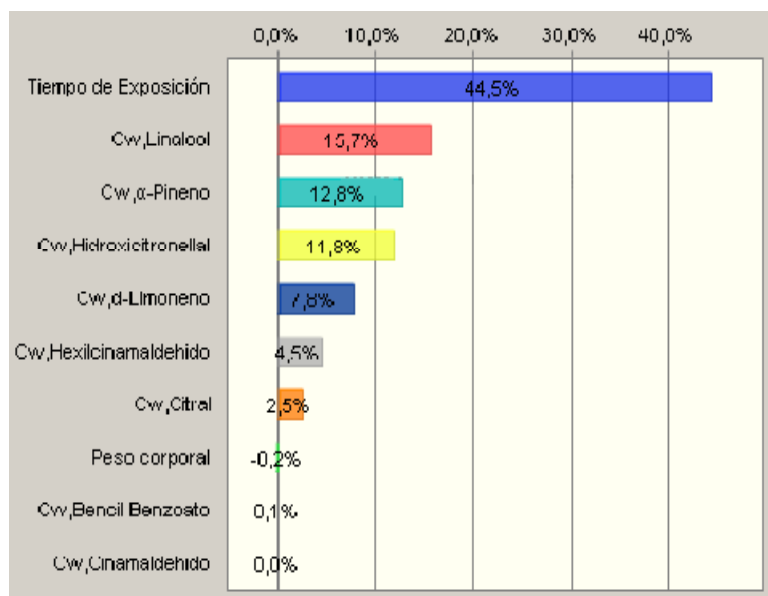


Figura 16. Porcentaje de influencia en la variación del HI para la vía oral para niños entre 0 y 1 año.

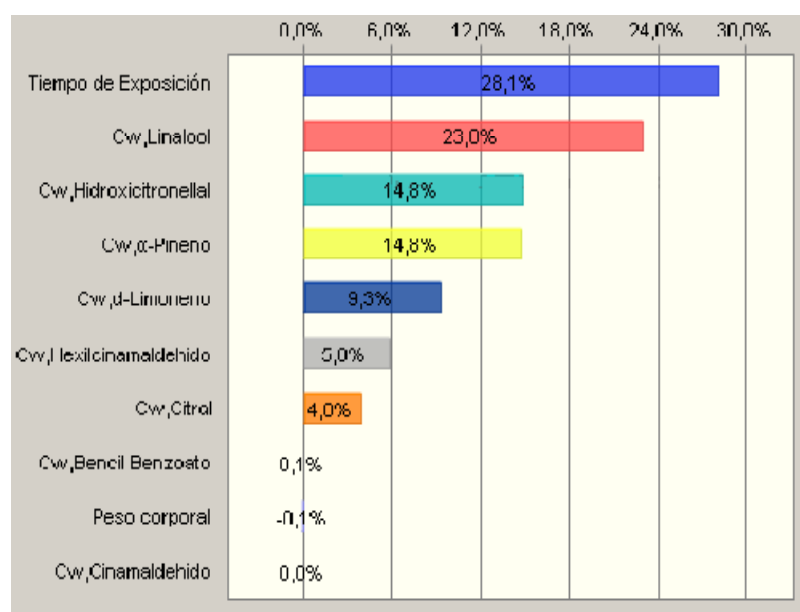


Figura 17. Porcentaje de influencia en la variación del HI para la vía oral para niños entre 1 y 2 años.

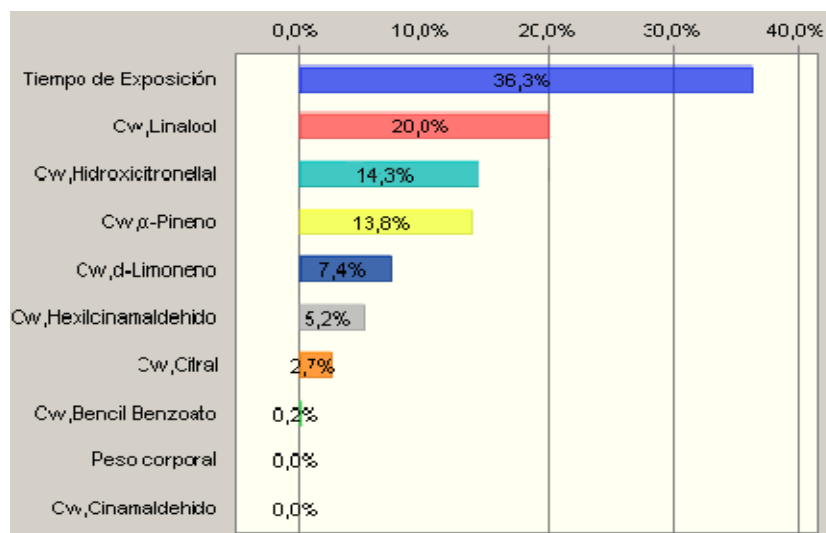


Figura 18. Porcentaje de influencia en la variación del HI para la vía oral para niños entre 2 y 3 años.

Fuentes adicionales de incertidumbre

Otras fuentes de incertidumbre en el estudio realizado son la falta de RfD reconocidas para los compuestos considerados, que podrían diferir con las RfD estimadas en este trabajo. Además, debido a la falta de información toxicológica necesaria, se han realizado extrapolaciones entre las distintas vías de exposición para las RfD determinadas, lo cual añade aún mayor incertidumbre a los resultados.

También se puede considerar como fuente de incertidumbre en la determinación de las RfD el no haber considerado la recomendación de la U.S. EPA de tener en cuenta un factor adicional de 10 (U.S. EPA, 2006).

Por otro lado existe una gran variabilidad de las concentraciones de estos compuestos en el agua. Esto es debido a la gran cantidad de productos de baño infantiles que existen en el mercado y que pueden ser utilizados simultáneamente. Muchos de estos productos, contienen algunos de los compuestos considerados, por lo que su uso simultáneo puede dar lugar a concentraciones muy elevadas de estos compuestos en las aguas de baño.

4. Conclusiones

A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir que la vía de inhalación es una vía de exposición de gran relevancia para el escenario evaluado y por tanto debe tenerse en cuenta en la estimación de riesgo de exposición a los compuestos estudiados. En particular para α -pineno y d-limoneno -los cuales presentan valores de riesgo muy superiores al valor umbral para el cual no se esperan efectos adversos para la salud-. Por tanto, debería tenerse en cuenta una ERA como la realizada en este trabajo para establecer las dosis máximas a utilizar en los productos de baño empleados para niños de 0 a 3 años.

Los elevados valores para el índice de riesgo para esta vía, podrían deberse al uso de un modelo sencillo que sobrestima las concentraciones de estos compuestos al suponer que cumplen la ley de Henry. No obstante, es una práctica común en los estudios de evaluación de riesgo ambiental, situar el escenario en las peores condiciones que podrían darse, de forma que si bajo esta suposición no existe riesgo, la seguridad estará garantizada en cualquier caso. Por tanto, aunque éstas no representen las condiciones reales, sí plantean dudas razonables que indican que se debe profundizar en el estudio.

Por otra parte, la vía de absorción cutánea, que está considerada como la principal vía de exposición a estos compuestos, no presenta un riesgo elevado para la salud de los niños para los compuestos considerados. El α -pineno, el d-limoneno, y el hexilcinamaldehído constituyen la mayor contribución al índice de riesgo para esta vía de exposición.

En cuanto a la vía oral, los resultados obtenidos reflejan una contribución muy poco significativa al riesgo total de exposición.

5. Bibliografía

A.C. De Groot, P.J. Frosch, Contact Dermatitis 36 (1997) 57.

Becerril-Bravo E., Lamas J.P., Sanchez-Prado L., Lores M., García-Jarés, C., Jiménez, B., Llupart, M., *Ultrasound-assisted emulsification-microextraction of fragrance allergens in water*. Chemosphere 81 (2010), 1378-1385.

Becerril E., Lamas J.P., Sanchez-Prado L., Lores M., García-Jarés, C. *Analysis of regulated suspected allergens in waters*. Talanta (2010), doi:10.1016/j.talanta.2010.09.038.

Council of Enviromental Quality. *Risk Analysis: A guide to principles and methods for analyzing health and environmental risks*. Washington D.C., 1998.

Dufour A.P., Evans O., Behymer T.D., Cantú R. *Water ingestion during swimming activities in a pool: A pilot study*. Journal of Water and Health 04.4,2006. pp. 425-430.

FEIQUE, Federación Empresarial de la Industria Química Española, Radiografía del Sector Químico. 2005.

Grandjean P, Bellinger D Bergman A, Cordier S, Davey-Smith G, Eskenazi B, Gee D, Gray K, Hanson M, van den Hazel P, Heindel JJ, Heinzow B, Hertz-Picciotto I, Hu H, Huang TT-K, Jensen TK, Landrigan PJ, McMillen IC, Murata K, Ritz B, Schoeters G, Skakkebaek NE, Skerfving S, Wihe P, *The Faroes Statement: Human Health Effects of Developmental Exposure to Chemicals in our Environment*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2007 (102), 73-75.

FDA, 2011. *Ingredients Prohibited & Restricted by FDA Regulations*, <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredient/s/ucm127406.htm>, último acceso Julio 2011.

IFRA, 2011. International Fragrance Association http://www.ifraorg.org/en-us/Ingredients_2, ultimo acceso Julio 2011.

Lamas J.P., Sanchez-Prado, L., Garcia-Jares, C., Llompарт, M., et al., *Development of a solid phase dispersión- pressurized liquid extraction method for the analysis of suspected fragrance allergens in leave-on cosmetics.* J. Chromatogr. A. (2010), doi:10.1016/j.chroma.2010.10.120.

Kim, F., Little, J. C., and Chiu, N. *Estimating exposure to chemical contaminants in drinking water.* Environmental Science & Technology 38 (2004) 1799-1806.

Moreno, M.D. *Toxicología ambiental. Evaluación de riesgo para la salud humana.* Ed. McGraw Hill 2003.

MHLW, 2011. Standarts for Cosmetics, Ministry of Health and Welfare, <http://www.mhlw.go.jp/english/dl/cosmetics.pdf>, último acceso Julio, 2011.

National Enviroment Protection Council. *Report of the Risk Assessment Taskforce, Appendix 2. Review of Risk Assessment Methodologies Applicable to Ambient Air Quality,* 1999.

National Research Council. *Issues in Risk Assessment. Committee on Risk Assessment Methodology.* National Academy Press, 1993.

SCCNFP/0017/98 *Final Fragrance allergy in consumers.* Diciembre 1999.

Sutter, G. L. *Ecological Risk Assessment.* Second Ed. CRC Press 2007.

UE, 1982 *Directiva del Consejo 82/501/CEE, de 24 de junio de 1982, relativa a los riesgos de accidentes graves en determinadas actividades industriales, Diario Oficial n° L230 (1982).*

UE, 2006. *Regulation (EC) No 1907/2006 of The European Parliament and of The Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC and 2000/21/EC, Official Journal of the European Union L396/1 (2006).*

UE, 2009a. *Regulation (EC) No 1223/2009 of The European Parliament and of The Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast)*, Official Journal of European Union L342 (2009) 59.

UE, 2009b. *Directiva 2009/48/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de junio de 2009 sobre la seguridad de los juguetes*, Official Journal of European Union L170/1 (2009).

Uehara T., Kiyosawa N, Shimizu T., Omura K., Hirode M., Imazawa T., Mizukawa Y., Ono A, Miyagishima T., Nagao T., Urushidani, T. *Species-specific differences in coumarin-induced hepatotoxicity as an example toxicogenomics-based approach to assessing risk of toxicity to humans.* Human Experimental Toxicology 27 (2008) 23-25.

U.S., 1997. Executive Order 13045. *Protection of Children from Environmental Health Risks and Safety Risks.* Washington D. C., 1997.

U.S. EPA 1989a. *Risk Assessment Guidance for Superfund. Vol 1: Human Health Evaluation Manual (Part A).* Washington D.C., 1989.

U.S. EPA 1989b. *Workshop on EPA guidelines for carcinogen risk assessment: use of human evidence.* Risk Assessment Forum. Washington D.C., 1989.

U.S. EPA.1992a. *Framework for Ecological Risk Assessment.* Risk Assessment Forum. Washington D.C., 1992.

U.S. EPA 1992b. *Guidelines for exposure assessment.* Washington D.C., 1992.

U.S. EPA.1994. *Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Applications of Inhalation Dosimetry.* Washington D.C., 1994.

U.S. EPA 1996. *Summary report for the workshop on the Monte Carlo Analysis.* Washington D.C., 1996.

U.S. EPA 1997. *Guidance on Cumulative Risk Assessment. Part 1. Planning and Scoping.* Washington D.C., 1997.

U.S. EPA 1998. *Guidelines for Ecological Risk Assessment.* Washington D.C., 1998.

U.S. EPA 2000a. *Risk Characterization Handbook*. Science Policy Council. Washington D.C. 2000.

U.S. EPA 2000b. *Options for Development of Parametric Probability Distributions for Exposure Factors*. Washington D.C., 2000.

U.S. EPA 2002. *A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes*. Washington D.C., 2002.

U.S. EPA 2006. *A Framework for Assessing Health Risk of Environmental Exposures to Children (Final)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-05/093F, 2006.

U.S. EPA 2008. *Child-Specific Exposure Factors Handbook (Final Report)* 2008. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-06/096F, 2008.

U.S. EPA, 2010a. [http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/Category_Bicyclic Terpene Hydrocarbons_September_2010.pdf](http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/Category_Bicyclic_Terpene_Hydrocarbons_September_2010.pdf).

U.S. EPA, 2010b. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/limonene_tred.pdf.

Chemspider, 2011. www.chemspider.com, último acceso Julio 2011.

U.S. EPA, 2009 [http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/rbp/Category_Cinnamyl Derivatives_Web_April_2009.pdf](http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/rbp/Category_Cinnamyl_Derivatives_Web_April_2009.pdf)

U.S. EPA, 2011. http://www.epa.gov/risk_assessment/, último acceso Julio 2011.

Thegoodscentcompany, 2011. www.thegoodscentcompany.com, último acceso Julio 2011.

Merck, 2011. ww.merck-chemicals.es, último acceso Julio 2011.

NTP National Toxicology Program, 2011. <http://ntp.niehs.nih.gov/>, último acceso Julio 2011.

Apéndice 1

Nomenclatura

ADD	Average Daily Dose
CAS	Chemical Abstracts Service
CEQ	Council of Environmental Quality
ECB	European Chemicals Bureau
ERA	Evaluación de Riesgo Ambiental
ESIS	European chemical Substances Information System
FDA	Food and Drug Administration
GRAS	Generally Recognized as Safe
HI	Hazard Index
HQ	Hazard Quotient
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
IFRA	International Fragrance Association
IRIS	Integrated Risk Information System
LD₅₀	Dosis Letal Mediana
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level
MF	Modifying Factors
NEPC	National Environment Protection Council
NHAPS	National Human Activity Pattern Survey
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level
NRC	National Research Council
NTP	U.S National Toxicology Program
PPCP's	Pharmaceuticals and Personal Care Products

RfC	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
RIFM	Research Institute for Fragrance Materials
SF	Slope Factor
UF	Uncertainty Factors
U.S. EPA	U.S. Environmental Protection Agency
U.S. FDA	U.S. Food and Drugs Administration