

Abordamiento de Sustancias Químicas No Evaluadas: Selección y Ajuste de los Valores Sanitarios Orientativos Relativos a la Inhalación

JOHN B. FAUST, DOCTOR EN CIENCIAS

HEATHER BOLSTAD, DOCTORA EN CIENCIAS

RACHEL HIRANI, DOCTORA EN CIENCIAS

OFICINA DE EVALUACIÓN DE RIESGOS A LA SALUD AMBIENTAL DE CALIFORNIA

9 DE OCTUBRE DE 2020

PRESENTACIÓN ANTE EL PANEL DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA SOBRE LOS CONTAMINANTES TÓXICOS DEL AIRE



Presentación de hoy

Esquema

- ▶ Información precedente de los HGV
- ▶ Naturaleza del problema
- ▶ Metodología potencial para desarrollar HGV provisionales
 - ▶ Adopción de los HGV
 - ▶ Adaptación de los HGV
 - ▶ Otros enfoques (como análogos estructurales)
- ▶ Temas de debate

Información Precedente: Valores Sanitarios Orientativos (HGV)

- ▶ Los valores sanitarios orientativos (*Health Guidance Values*, HGV) representan la cantidad de una sustancia química, como la concentración en el aire, que probablemente represente un riesgo mínimo o nulo para la salud humana.
 - ▶ HGV no canceroso: Generalmente, se deriva de un punto de partida (*point of departure*, POD) con factores de incertidumbre (*uncertainty factors*, UF) aplicados.
 - ▶ HGV canceroso: Generalmente, es un potenciador que refleja un aumento del riesgo de cáncer en función de la dosis.
 - ▶ Los HGV se utilizan en la evaluación de riesgos para expresar un cociente de peligrosidad o el riesgo cancerígeno de por vida de una sustancia química.
 - ▶ Los cocientes de peligrosidad (para criterios de valoración similares) y los riesgos cancerígenos de por vida se pueden sumar para alcanzar un riesgo acumulativo de múltiples sustancias químicas.



Sustancias Químicas No Evaluadas

- ▶ Naturaleza del problema:
 - ▶ La Oficina de Evaluación de Riesgos para la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA) ha establecido HGV para una fracción de los posibles contaminantes del aire.
 - ▶ Establecer valores sanitarios orientativos (p. ej., niveles de exposición de referencia [*reference exposure levels*, REL], factores de riesgo unitarios) con enfoques tradicionales puede requerir mucho tiempo y recursos.
- ▶ Solución posible:
 - ▶ Un mecanismo que pueda proporcionar información de una manera más rápida sobre los posibles riesgos para la salud derivados de la exposición a sustancias químicas tóxicas.
 - ▶ Es probable que acaree más incertidumbre que los procedimientos tradicionales.

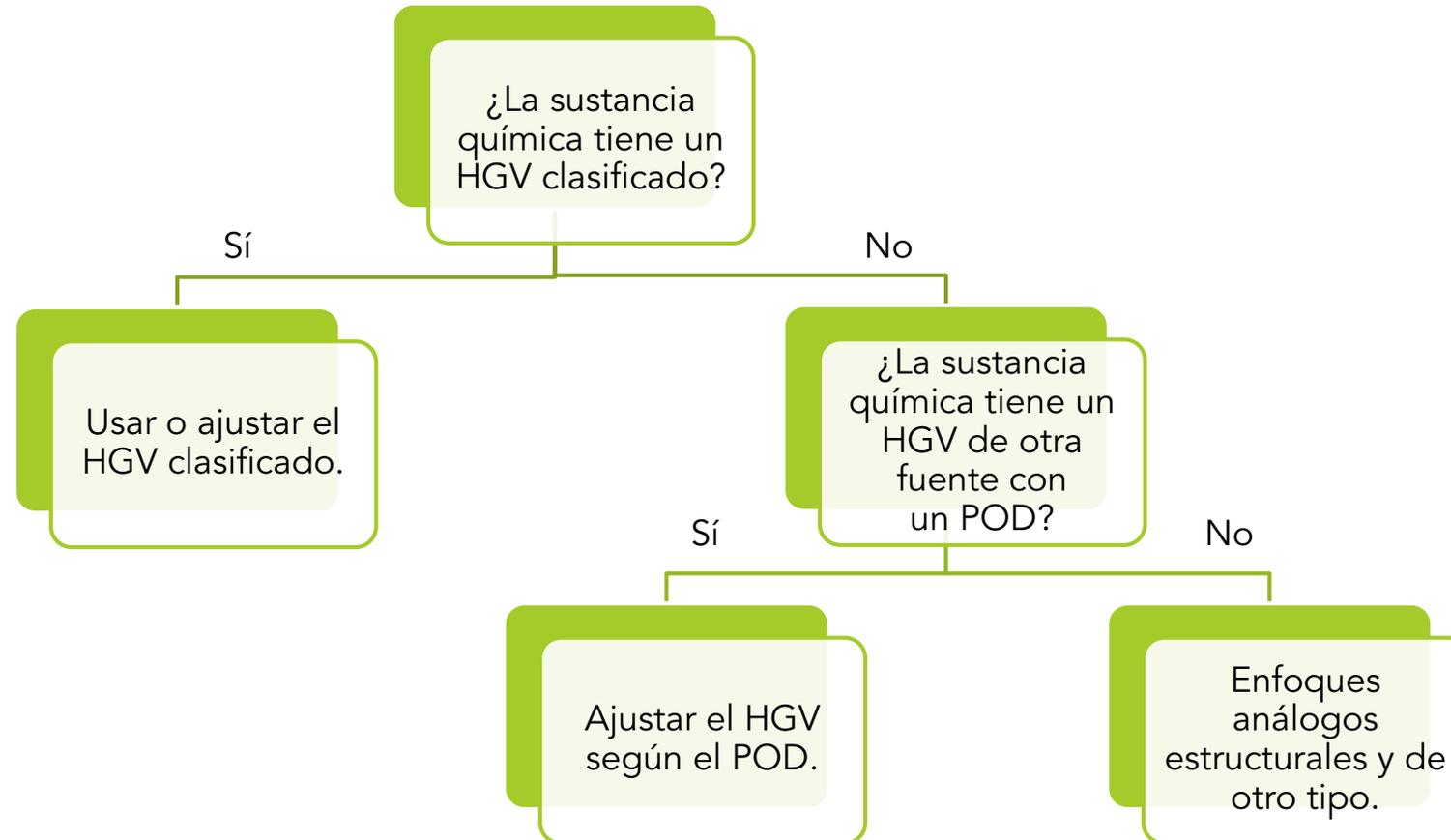


Enfoques Potenciales para Desarrollar HGV Provisionales

- ▶ Usar el trabajo de otras entidades, si hubiere.
 - ▶ *Adoptar* los HGV existentes de otros, como los valores del programa Sistema Integrado de Información de Riesgos (*Integrated Risk Information System, IRIS*) de la Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU.
 - ▶ *Adaptar* los HGV existentes de otros para hacerlos más consistentes con las metodologías establecidas de California (p. ej., ajuste de los valores ocupacionales).
- ▶ Utilizar enfoques alternativos cuando no haya valores de las autoridades existentes.
 - ▶ Enfoque análogo estructural.
 - ▶ Otros métodos (p. ej., derivación acelerada de HGV, enfoques adicionales *in silico*).



Árbol de Decisiones para HGV Provisionales



HGV Clasificados de Otras Entidades

- ▶ Criterios de evaluación potenciales de los HGV.
 - ▶ Revisión por expertos de los HGV.
 - ▶ HGV para la vía de exposición por inhalación.
 - ▶ El programa de origen está activo.
 - ▶ Protección de la población en general, incluidos los subgrupos sensibles.
 - ▶ Orientación establecida para la derivación de los HGV.
 - ▶ Desarrollado por la OEHHA para cumplir con las normas sobre riesgos de California.

Ejemplo de Evaluación de HGV

	Revisión externa	Comentarios del público	Programa de origen activo	Previsto para inhalación/ derivado de un estudio de inhalación	Previsto para la población en general e incluye a los subgrupos sensibles	Pautas establecidas para el desarrollo de HGV	Desarrollado por la OEHHA para cumplir con las normas sobre riesgos de California.
REL de la OEHHA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Objetivos de salud pública de la OEHHA	✓	✓	✓	✓/-	✓	-	✓
Concentraciones de referencia en el IRIS de la EPA de EE. UU.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-
Niveles de riesgo mínimos de la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-
Concentraciones de referencia provisionales a partir del valor de toxicidad provisional verificado por expertos de la EPA de EE. UU.	✓	-	✓	✓	✓	✓	-
Dosis de referencia crónica de la OEHHA	✓	✓	✓	✓/-	✓/-	-	✓
Concentraciones de referencia a partir de las Tablas Resumidas de la Evaluación de los Efectos en la Salud de la EPA de EE. UU.	-	-	-	✓	✓	✓	-
Nivel de dosis máximo permisible en California de la OEHHA	✓	✓	✓	✓/-	✓/-	✓	✓
Valores de referencia de la Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental	✓/-	✓	✓	✓	✓	✓	-
Niveles de exposición a corto plazo/valores límites del umbral de la Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno	✓/-	✓	✓	✓	-	✓	-

Jerarquía Clasificada de HGV Crónicos No Cancerosos Relativos a la Inhalación

Clasificación	Fuente	Descripción	Ajuste	Clasificación	Fuente	Descripción	Ajuste
1	OEHHA	REL crónicos/de 8 h	N/C	9	OEHHA	Dosis de referencia crónica	Extrapolación de vía a vía
2	OEHHA	Objetivos de salud pública (con base en estudio de inhalación)	Eliminar ajustes de agua potable	10	EPA de EE. UU.	Concentraciones de referencia crónicas a partir de las Tablas Resumidas de la Evaluación de los Efectos en la Salud	N/C
3	EPA de EE. UU.	Concentraciones de referencia en el IRIS	N/C	11	EPA de EE. UU.	Concentraciones de referencia subcrónicas a partir de las Tablas Resumidas de la Evaluación de los Efectos en la Salud	De subcrónico a crónico
4	Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades	Niveles de riesgo mínimos crónicos	N/C	12	Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental	Valores de referencia crónicos	N/C
5	EPA de EE. UU.	Concentraciones de referencia provisionales crónicas a partir del valor de toxicidad provisional verificado por expertos	N/C	13	EPA de EE. UU.	Dosis de referencia en el IRIS	Extrapolación de vía a vía
6	Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades	Niveles de riesgo mínimos intermedios	De subcrónico a crónico	14	OEHHA	Nivel de dosis máximo permisible en California (criterios de valoración reproductivos)	Extrapolación de vía a vía
7	EPA de EE. UU.	Concentraciones de referencia provisionales subcrónicas a partir del valor de toxicidad provisional verificado por expertos	De subcrónico a crónico	15	Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno	Valores límites del umbral (promedio ponderado en el tiempo de 8 h)	Extrapolación de tiempo, UF
8	OEHHA	Objetivos de salud pública (sin base en estudio de inhalación)	Extrapolación de vía a vía				

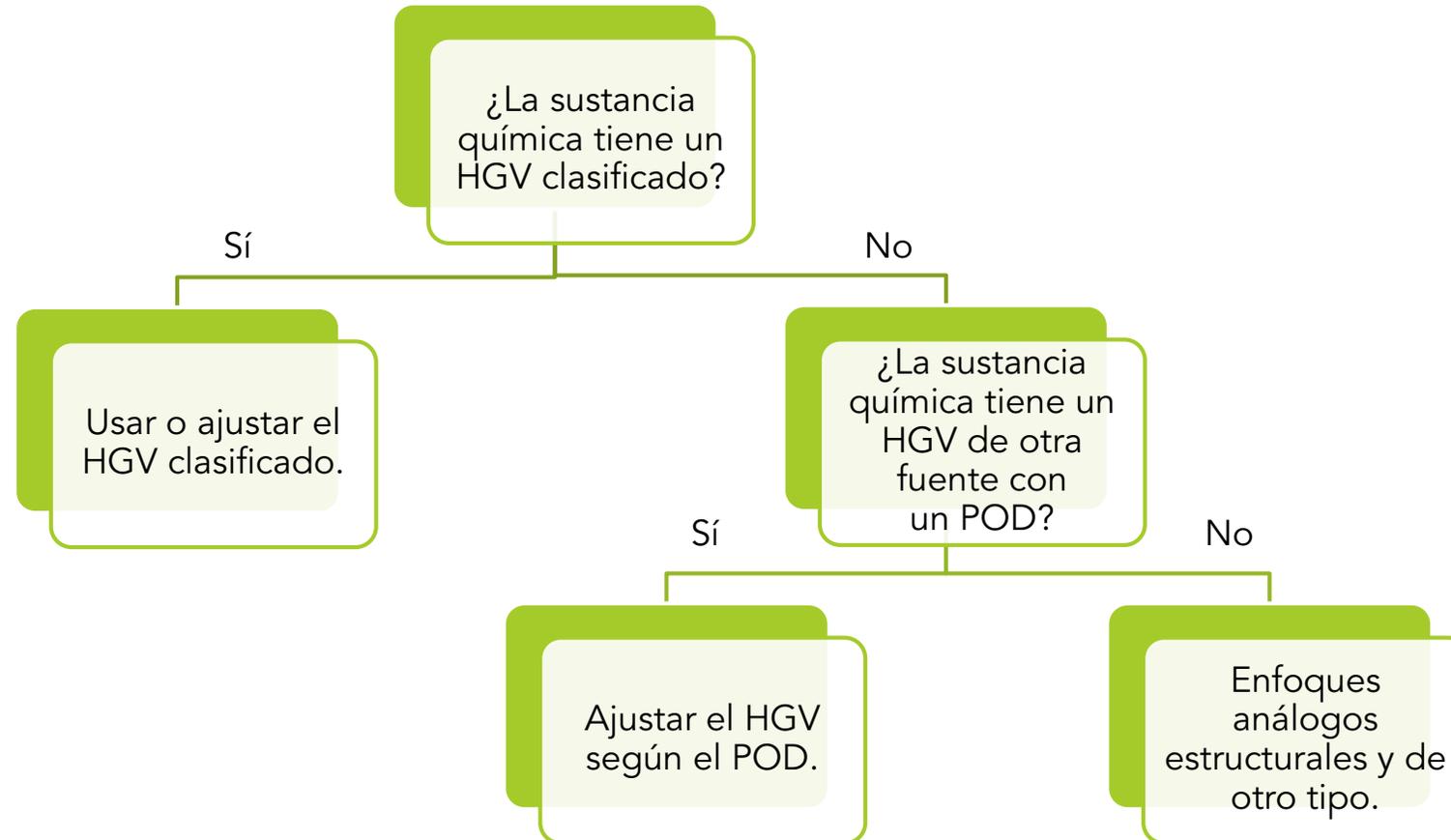
Jerarquía Clasificada de HGV Agudos No Cancerosos Relativos a la Inhalación

Clasificación	Fuente	Descripción	Ajuste
1	OEHHA	REL agudos	N/C
2	Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades	Niveles de riesgo mínimos agudos	Extrapolación de tiempo
3	Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental	Valores de referencia agudos	N/C
4	OEHHA	Nivel de dosis máximo permisible en California (criterios de valoración de desarrollo)	Extrapolación de vía a vía
5	Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno	Límites de exposición a corto plazo	Extrapolación de tiempo, UF

Ajustes de HGV ocupacionales

- ▶ Ajuste de los HGV de la Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH).
 - ▶ Ajustar la duración de la exposición.
 - ▶ Ajustar con los UF.
 - ▶ UF = 300 si el POD subyacente se basó en un estudio en humanos.
 - ▶ UF = 3,000 si el POD subyacente se basó en un estudio en animales.

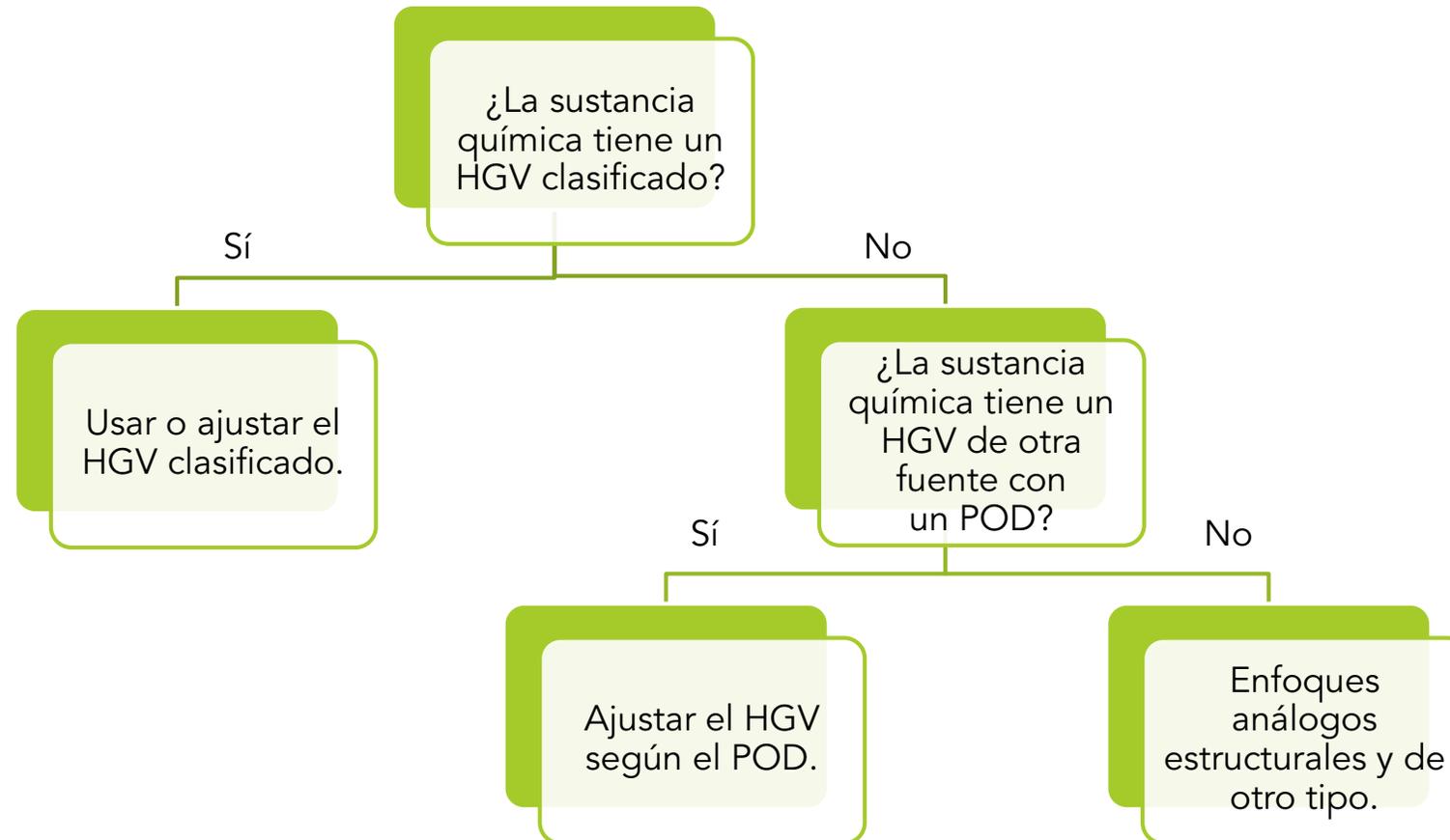
Árbol de Decisiones para HGV Provisionales



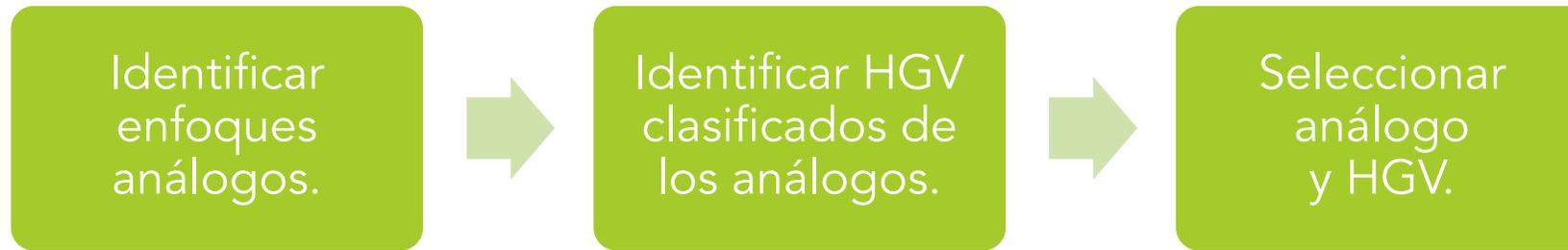
Ajustar los HGV en función del POD.

- ▶ Si el HGV requiere un mayor refinamiento, usar el POD y ajustar con los UF según la guía de los REL de la OEHHA.
 - ▶ $HGV\ Provisional = \frac{POD\ de\ un\ HGV\ existente}{UF}$
- ▶ Tipos de UF
 - ▶ Nivel de efecto adverso observado más bajo (UF_L - ajustes para la falta de nivel de efecto adverso no observado en un estudio)
 - ▶ Subcrónico (UF_S - ajustes para la duración de la exposición)
 - ▶ Animal a humano (UF_{A-k} , UF_{A-d} - componentes toxicocinéticos/toxicodinámicos de UF entre especies)
 - ▶ Variabilidad humana (UF_{H-k} , UF_{H-d} - componentes toxicocinéticos/toxicodinámicos de UF entre especies)
 - ▶ Deficiencia de la base de datos (UF_D)

Árbol de Decisiones para HGV Provisionales



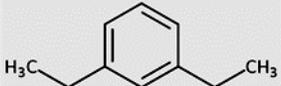
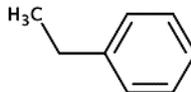
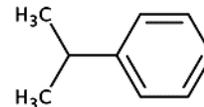
Enfoque Análogo Estructural



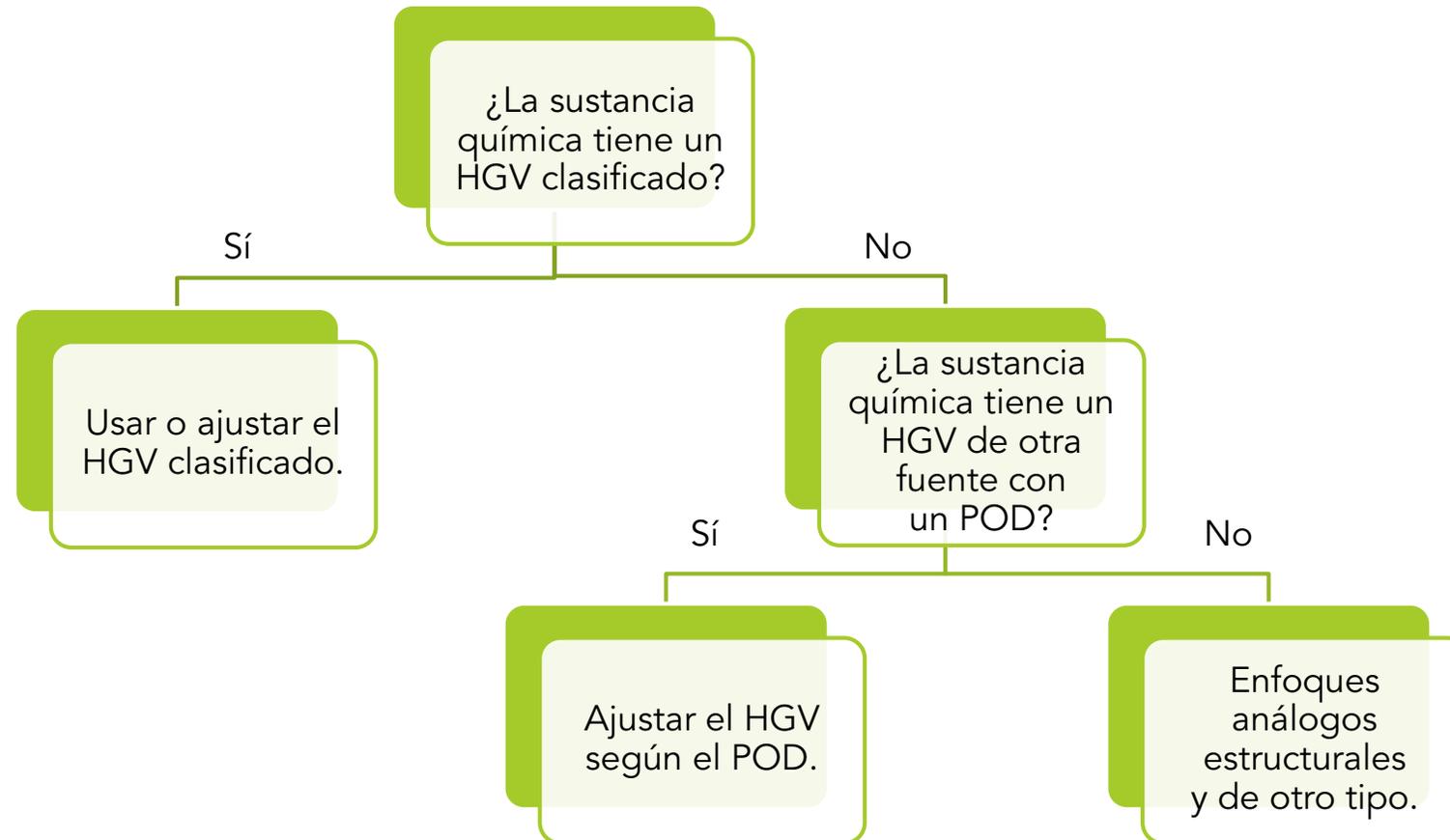
- ▶ Identificar análogos estructurales utilizando el software de la EPA de EE. UU. (Asthma Impact Model [AIM], Chemicals Dashboard).
- ▶ Determinar si los análogos poseen HGV clasificados.
- ▶ Seleccionar el análogo con el puntaje de similitud más alto que tenga un HGV clasificado.
 - ▶ Si hay varios HGV, seleccionar o ajustar según la jerarquía clasificada.

Ejemplo de Enfoque Análogo Estructural

- ▶ Análogos estructurales del *m*-dietilbenceno y los HGV crónicos clasificados existentes que correspondan.

Sustancia Química	CAS	Estructura	Puntaje de Similitud*	Software para la Identificación de Análogos	HGV Crónico (mg/m ³)	Fuente
<i>m</i> -Dietilbenceno	141-93-5		-	-	-	-
Etilbenceno	100-41-4		1.00	AIM de la EPA de EE. UU., CompTox Chemistry Dashboard de la EPA de EE. UU.	2	REL crónico de la OEHHA
					0.3 mg/L de agua potable	Objetivo de salud pública de la OEHHA
					1	Concentración de referencia en el IRIS de la EPA de EE. UU.
					0.26	Niveles de riesgo mínimos crónicos de la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades
					9	Concentraciones de referencia provisionales subcrónicas a partir del valor de toxicidad provisional verificado por expertos de la EPA de EE. UU.
					1.9	Valor de referencia crónico de la Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental
Isopropilbenceno (cumeno)	98-82-8		0.88	CompTox Chemistry Dashboard de la EPA de EE. UU.	0.4	Concentración de referencia en el IRIS de la EPA de EE. UU.
					0.1 mg/kg/día	Dosis de referencia en el IRIS de la EPA de EE. UU.

Árbol de Decisiones para HGV Provisionales



► Identificación y Selección de Valores Sanitarios Orientativos:

- ¿Parecen completas las fuentes de posibles HGV para los criterios de valoración no cancerosos agudos y crónicos?
- ¿Los criterios descritos son apropiados para la selección de HGV útiles?
- ¿Es razonable utilizar estos HGV para fines de detección de riesgos con los ajustes limitados mencionados?
- ¿Existen enfoques alternativos para ajustar los HGV que deberíamos considerar?

► Ajuste de HGV Ocupacionales:

- Proponemos ajustar los HGV de la ACGIH con un factor de 300 cuando el punto de partida subyacente sea de un estudio en humanos y 3,000 cuando sea de un estudio en animales. ¿Es esto razonable?

► HGV Sustitutos de los Análogos Estructurales:

- ¿Qué factores deberíamos considerar al utilizar un enfoque sustituto en el contexto de una evaluación de riesgos de múltiples contaminantes a nivel de detección?
- ¿Es razonable identificar análogos con base en similitudes estructurales?
- ¿Existen otras plataformas para la identificación de análogos que deberíamos considerar (además de AIM y Comptox Dashboard)?
- Para este contexto de detección de riesgos, ¿es razonable seleccionar el HGV con puntaje más alto para el análogo con el puntaje de similitud más alto?