

Establecimiento de valores límite profesionales (VLAs) en la Unión Europea para formaldehído (HCHO) - proceso y fundamento científico -

Len Levy Ph. D. (Presidente del SCOEL)
Profesor Emérito de la Universidad de Cranfield, Reino Unido

Barcelona, 30 de mayo de 2018

Contenido

- Resumen general del desarrollo de valores VLA
- Comité Científico de la UE para los valores límite de exposición profesional (SCOEL)
- Fundamento científico para la recomendación sobre el HCHO (2016)

<https://circabc.europa.eu/sd/a/2882e9bc-d52e-4944-ac08-974b43957ed2/REC-125%20Formaldehyde.pdf>

VLAs - una definición

- Los valores Límites de Exposición Profesional (VLA) han sido una característica de los países industrializados en los últimos cien años (aprox.).
- El objetivo de los VLAs es establecer límites de exposición a través de la vía aérea por vía inhalatoria tal que la exposición, incluso cuando se repite de forma regular a lo largo de una vida laboral, no dará lugar a efectos adversos sobre la salud de las personas expuestas y/o su progenie en cualquier momento (en lo que puede predecirse con el estado actual de conocimiento).

Salud versus Riesgo

- **VLAs basados en "criterios de salud"** - Se establecen cuando se puede concluir de los datos científicos disponibles que es posible identificar claramente un nivel de dosis umbral/exposición por debajo de la cual no se espera que la exposición dé lugar a efectos adversos.
Estos VLA no tienen en cuenta factores socio-económicos o factores de viabilidad.
- **VLAs basados en "criterios de riesgo"** - Se establecen cuando no es posible, con los conocimientos actuales, definir un umbral de actividad (por ejemplo, genotoxicidad, carcinogenicidad o sensibilización respiratoria) y se debe suponer que cualquier nivel de exposición, aunque sea pequeño, puede conllevar algún riesgo.
O bien, cuando podría establecerse un valor límite basado en criterios de salud, pero se han tenido en cuenta también factores socio-económicos y de viabilidad.

Para carcinógenos y mutágenos

- Aumenta el reconocimiento de que para la extrapolación del riesgo cancerígeno a dosis bajas (y la configuración estándar) se debe tener en cuenta el **modo de acción** de una sustancia química determinada.
- Hasta el momento, hay un acuerdo generalizado para distinguir entre sustancias genotóxicas y no genotóxicas, pero actualmente parece apropiado una mayor diferenciación basada en el **modo de acción**.
- **Esto significa que se puede aplicar un enfoque de umbral para algunos carcinógenos. SCOEL ha desarrollado una metodología específica para ello.**

Historia SCOEL

Comité Científico para los Límites de Exposición Profesional
Dirección General de Empleo, Asuntos Sociales e Inclusión (DG Empleo)

- 1995 – Fundación (Grupo científico de Expertos)
- 1999 – Establecimiento de la metodología de trabajo
- 2018 – Actualización de la metodología
(recientemente actualizada)

<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3c8ef3e0-48fc-11e8-be1d-01aa75ed71a1>

Misión de SCOEL

- Proporcionar **opiniones** a la Comisión Europea sobre la evaluación toxicológica y los potenciales efectos para la salud de las sustancias químicas presentes en el trabajo
- Elaborar **recomendaciones** de Valores Límite de Exposición Profesional (VLAs, en inglés OELs).

Fundamento jurídico para las Recomendaciones de VLAs a nivel de la UE

Directiva de Agentes Químicos 98/24 / CE

Artículo 3: *La Comisión debe evaluar la relación entre los efectos en la salud de los agentes químicos peligrosos y el nivel de la exposición profesional mediante de una evaluación científica independiente de los últimos datos científicos disponibles.*

Directiva de carcinógenos y mutágenos 2004/37 / CE

artículo 16: *...establecer los límites de exposición en base a la información disponible, incluidos incluyendo los datos científicos y técnicos.*

Estructura de SCOEL

- Junta (un presidente y dos vicepresidentes)
- Miembros (21), expertos externos invitados
- Grupos de trabajo horizontal (HWGs)
 - Metodología
 - Cooperación
 - Calidad
 - Exposición y toxicocinética
- Grupos de trabajo vertical (VWGs) relacionados con los mandatos
- Secretaría de UE

Página web: CIRCABC (<https://circabc.europa.eu>)

Procedimiento general para la determinación de VLAs

1. Establecimiento de prioridades

- DG Empleo establece un listado de sustancias prioritarias y lo asigna a SCOEL

2. Evaluación científica

- SCOEL evalúa cada sustancia utilizando las evidencias más recientes, basándose en su metodología.
- SCOEL prepara una Recomendación borrador (REC) o Opinión (OPIN).
- Consulta pública externa del borrador REC o texto de Opinión
- SCOEL considera los comentarios / nuevos datos, enmienda si es necesario, y adopta un REC o una Opinión
- Finalización del mandato.
- DG Empleo acepta el REC u Opinión final de SCOEL y lo publica

3. Consulta a partes interesadas

- DG Empleo consulta al Comité Consultivo de Seguridad y Salud (ACSH) vía WPC
- ACSH adopta una Opinión formal, basado en la evaluación de SCOEL y otra información, según sea apropiado (estudios de viabilidad)

4. Proceso legislativo

- DG Empleo consulta otras Direcciones Generales relevantes e inicia el procedimiento formal legal

Metodología de SCOEL para derivar los límites de exposición profesional

- Todos los datos disponibles en la literatura de revisión por pares (más recientes y relevantes para derivar un valor VLA)
- Factores de evaluación específicos de sustancias químicas en lugar de basarse en factores predeterminados y predefinidos (por ejemplo, REACH DNELs)
- El consenso es por todo el Comité Científico

<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3c8ef3e0-48fc-11e8-be1d-01aa75ed71a1>

Estudios considerados por SCOEL para derivar los VLAs

Datos provenientes de humanos:

- Informes de casos individuales
- Estudios en voluntarios
- Estudios transversales trabajadores
- Estudios ocupacionales de cohortes y de caso-control

Datos experimentales:

- In vitro (estudios mecanísticos)
- En animales:
 - Estudios toxicológicos
 - Estudios de carcinogenicidad

La información relevante utilizada por SCOEL

- Umbral de efectos (NOAEL, LOAEL, BMD)
- Efectos sin umbral
- Efectos a corto plazo (agudo)
- Órgano(s) diana y naturaleza del efecto(s)
- Metodología de la medición de niveles en el aire
- Cinética de la absorción, distribución, metabolismo, y excreción (ADME)
- Modo de acción (MOA), Rutas de Caminos resultado adverso (*Adverse Outcome Pathways* = AOP)

Tipos de valores límite/VLA recomendado por SCOEL

Profesional (en el aire en la zona de respiración)

- Valores límite de exposición ocupacional (en inglés OELV)
 - IOELV (Los Estados miembros deben establecer un valor y justificar la desviación)
 - BOELV (Los Estados miembros deben establecer un valor y solo pueden rebajarlo)

Biológico

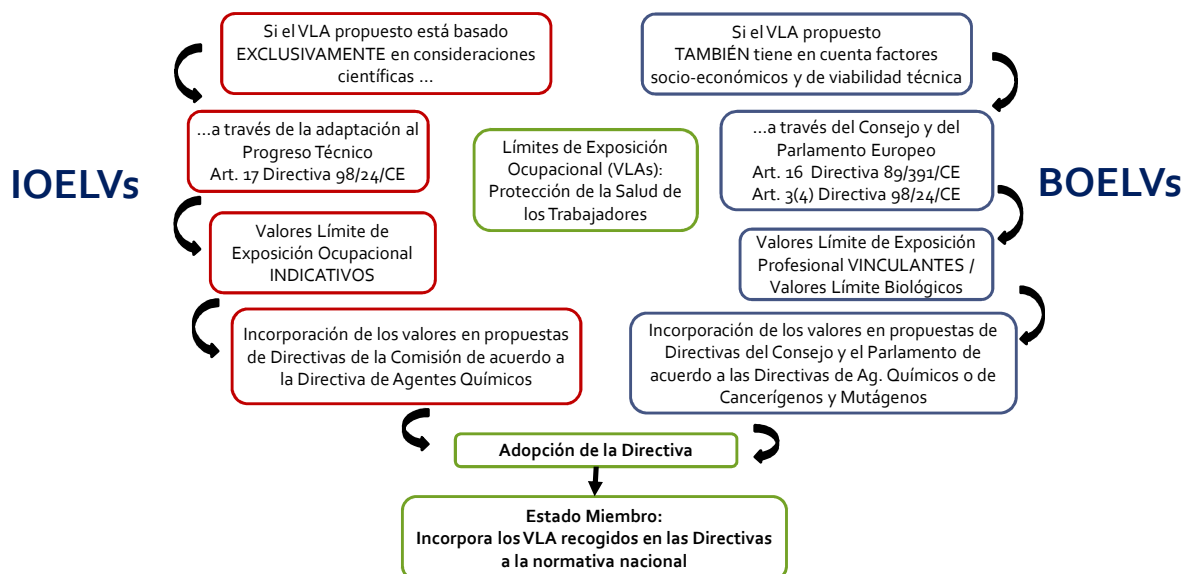
- VLB (valor límite biológico)
- IB (indicadores de orientación biológicos)

Notaciones

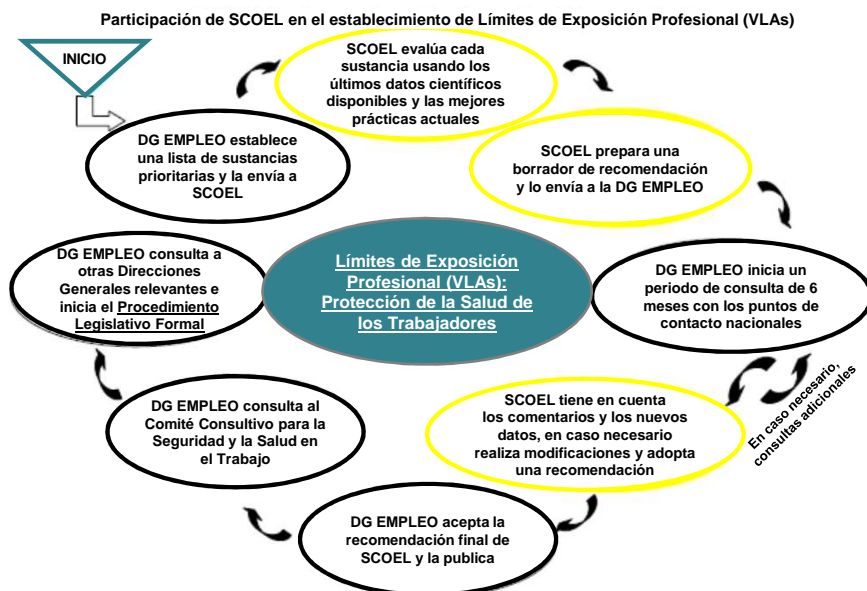
- Vía Dérmica
- Sensibilización

**El procedimiento legislativo es diferente para
IOELVs (basado en criterios de salud) y BOELVs
(obligatorio)**

Procedimiento Legislativo Formal para el desarrollo de VLAs en la UE



El papel de SCOEL



SCOEL y Evaluación de carcinogenicidad

Grupo A - carcinógenos genotóxicos sin umbral

- Se puede utilizar un modelo lineal sin umbral (LNT) de la extrapolación de resultados de los estudios en humanos o en animales (dosis altas) al ser humano (dosis bajas).

Grupo B - carcinógenos genotóxicos

- Los datos existentes no son suficientes para aplicar el modelo LNT.

Grupo C - carcinógenos genotóxicos débiles

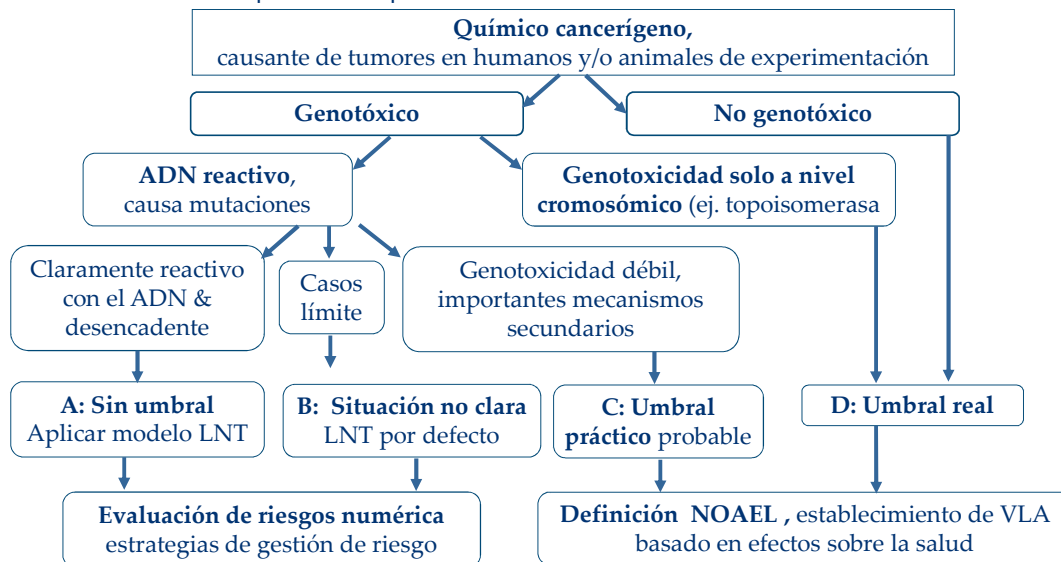
- Se puede establecer un umbral práctico en base a los datos existentes.

Grupo D – carcinógenos no genotóxicos y no - cancerígenos reactivos con el DNA genotóxicos y no

- Se puede establecer un umbral en base al NOAEL.

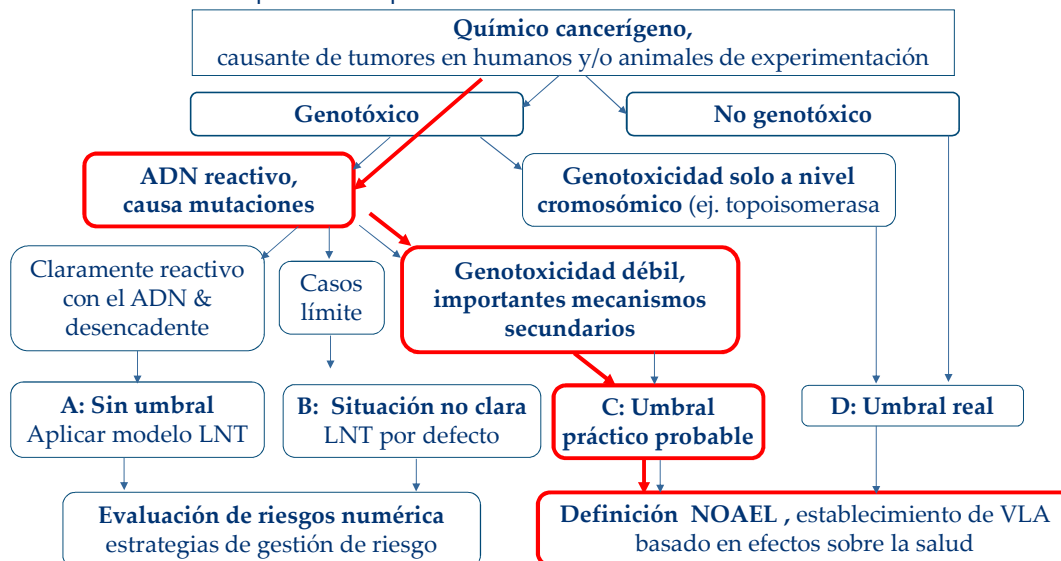
Diagrama de flujo de SCOEL para los grupos carcinógenos

Diferenciación de carcinógenos en base a la extrapolación de baja dosis y establecimiento de valores límite de exposición ocupacional basado en efectos a la salud



Formaldehído (grupo C)

Diferenciación de carcinógenos en base a la extrapolación de baja dosis y establecimiento de valores límite de exposición ocupacional basado en efectos a la salud



Consideraciones de fondo

- Debido a su alta solubilidad en agua y su alta reactividad, el formaldehído (HCHO) muestra propiedades intrínsecas peligrosas predominantemente en relación a efectos locales.
- Además, los efectos sistémicos inducidos directamente tras la inhalación a concentraciones relevantes en el lugar de trabajo se consideran poco probables.
- Los siguientes efectos clave fueron considerados como relevantes para la protección de los trabajadores y, en particular, la derivación del VLA:

Consideraciones clave de salud (1)

- (a) El potencial de la sustancia para producir irritación respiratoria y efectos quimiosensoriales, tanto en humanos como animales, y
- (b) La carcinogenicidad local detectada en estudios con animales de experimentación expuestos por inhalación.

Consideraciones clave de salud (2)

- (a) La irritación sensorial se ha investigado en animales de experimentación, trabajadores expuestos y, lo más importante, también en exposiciones controladas en voluntarios.
- (b) La inducción de tumores del tracto respiratorio superior han sido estudiados en animales de experimentación incluyendo investigaciones mecanicistas sobre eventos desencadenantes de la carcinogénesis, como enlaces cruzados de ADN-proteína (DPX), aductos de ADN y citotoxicidad sostenida que conduce a la proliferación celular.
Además, existen varios estudios epidemiológicos de alta calidad sobre trabajadores expuestos.

Clasificación de HCHO en la UE

- Una revisión por la Comisión de Evaluación de Riesgos [*Risk Assessment Committee* (RAC) (ECHA 2012) concluyó que los datos disponibles no aportaban suficientes evidencias para clasificar al formaldehído como un carcinógeno humano, mientras que una clasificación como carcinógeno Cat. 1B (H350 "Puede provocar cáncer" ; basado en criterios del CLP) sería la más apropiada.
- SCOEL no clasifica las sustancias

Consideraciones sobre el modo de acción

- A través de estudios mecanísticos se han proporcionado fuertes evidencias de que la inducción de tumores en la mucosa nasal de ratas y ratones es el resultado de procesos proliferativos crónicos causados por los efectos citotóxicos de la sustancia en combinación con alteraciones del ADN por formaldehído endógeno y exógeno.
- La relación dosis-respuesta para todos los parámetros investigados, como el daño al epitelio nasal, la proliferación celular, la incidencia de tumores, la formación de DPX y aductos-ADN, es muy plana para bajos niveles de exposición y muestra una mayor pendiente a altas concentraciones.

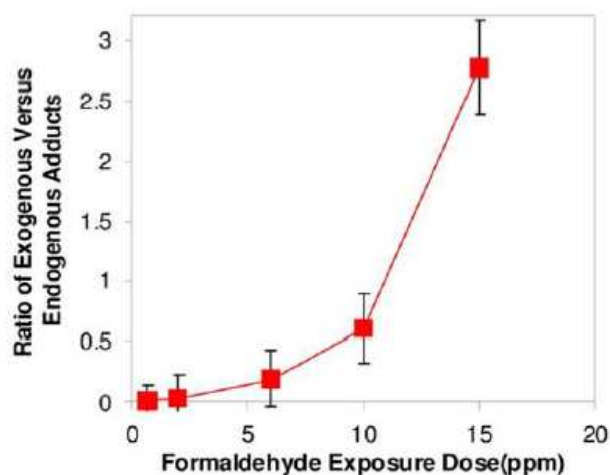
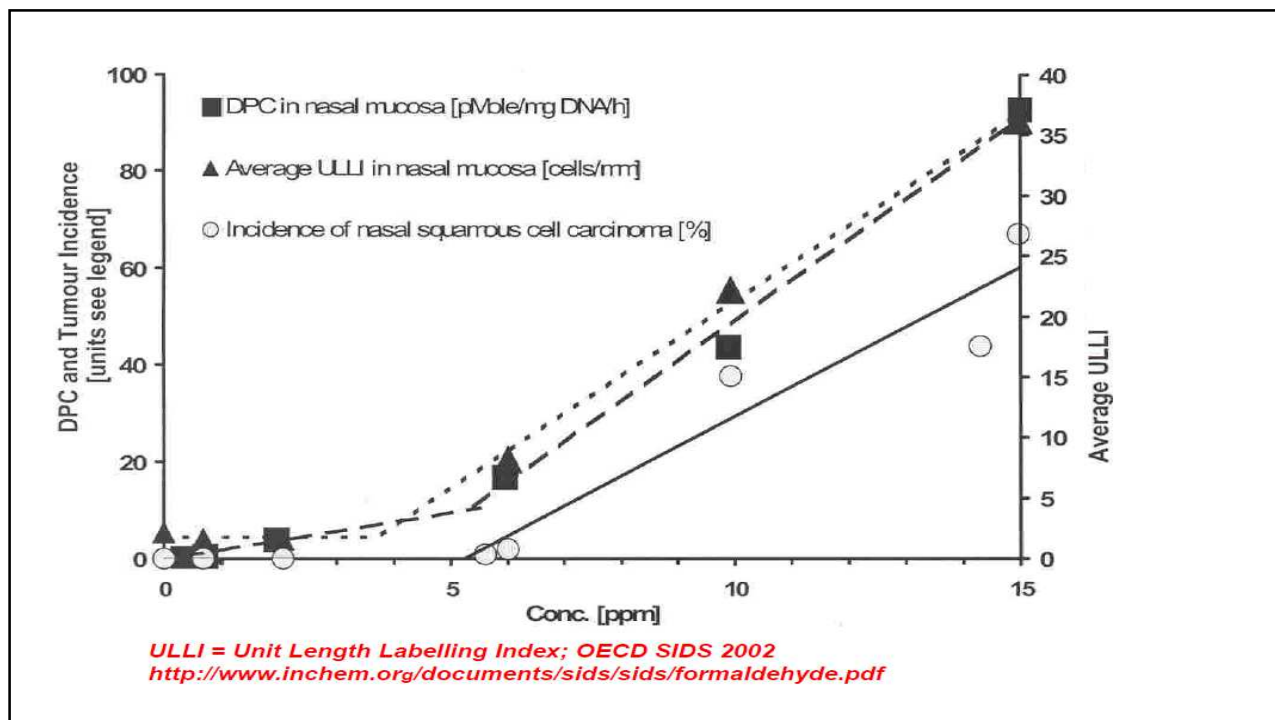


Figure 1. Exposure-response of ratios of exogenous/endogenous FA-DNA adducts in nasal epithelium of rats exposed to [13CD2]-FA for 6 hours (from Lu et al., 2011; material in public domain)



Consideraciones sobre carcinogénesis

- Para estos casos se demostró la existencia de concentraciones sin efecto con la excepción de la formación de DPX y aductos de ADN. Sin embargo, a la concentración más baja estudiada hasta ahora (0,7 ppm), los aductos causados por el HCHO fisiológico endógeno exceden con mucho a la cantidad asociada a HCHO exógeno (exógeno / endógeno = 1/99).
- La incidencia de fondo de los tumores nasales en roedores y de tumores nasofaríngeos en humanos es muy baja a pesar de la apreciable cantidad de aductos de ADN endógenos.

Consideraciones sobre carcinogénesis

- Una de las razones puede ser la baja tasa de proliferación fisiológica del epitelio respiratorio, y mientras que éste no se incrementa (lo que requiere de exposiciones a concentraciones superiores a 2 ppm), la probabilidad de formación de tumores es igualmente baja.
- En ratas expuestas de manera prolongada a 2 ppm, la vida media del biomarcador más sensible de aductos de ADN, N-hidroximetil-dG, fue de 7 días.
- En monos expuestos durante dos días, el biomarcador fue entre 5 y 11 veces menor para el aducto exógeno que para el aducto endógeno en el epitelio nasal.

Consideraciones sobre carcinogénesis

- Comparando exposiciones de corta duración, la relación de aductos de ADN exógenos / endógenos – era aproximadamente 5 veces inferior para los monos que para las ratas, lo que sugiere que los monos sea una especie menos sensible que las ratas.
- También en el rango de dosis bajas, no aumenta la proliferación celular. Por este motivo, se ha considerado que la genotoxicidad del formaldehído no influye, o juega un papel menor en el potencial efecto carcinógeno para este rango de exposiciones.

Consideraciones sobre carcinogénesis

- Los estudios experimentales respaldan que la carcinogénesis local en la zona de entrada es esencial.
- En las especies de ratas sensibles, la aparente LOAEC era 6 ppm, y la aparente NOAEC era 2 ppm para el cáncer nasal.
- Experimentalmente, la NOAEC histopatológica del HCHO para efectos nasales en ratas y monos es 1 ppm y la NOAEC para la replicación de células regenerativas 2 ppm.
- Por lo tanto, la aparente NOAEC de 1 ppm puede considerarse como una NOAEC basada en un modo de acción para efectos cancerígenos en la zona de entrada.

Consideraciones de la prevención del cáncer

- La prevención de los efectos histopatológicos, como la irritación, la inflamación y la replicación de células regenerativas causada por la irritación citotóxica, también prevendrá el cáncer nasal a estos niveles bajos de exposición (<1 ppm).
- Experimentalmente se llega a la conclusión de que el hecho de evitar la proliferación celular en el tracto respiratorio superior es crítico para prevenir la carcinogenicidad local, siendo válido también para humanos.
- Idealmente, se debe tomar en consideración la menor sensibilidad contra la irritación citotóxica de humanos en comparación con las ratas.

Prevención de la irritación (1)

- Mientras que la irritación citotóxica no se puede investigar en humanos, principalmente por razones éticas, existe una amplia base de datos sobre la irritación sensorial en estudios con voluntarios en condiciones controladas de exposición.
- La derivación de valores límite para la irritación sensorial del ojo y tracto respiratorio superior en humanos, debería cubrir también los efectos críticos de la proliferación celular local inducida por la irritación y posterior posible carcinogénesis.

Prevención de la irritación (2)

- Hay numerosos estudios, que comprenden un total de más de 400 voluntarios, que han abordado efectos de irritación sensoriales en humanos por formaldehído.
- SCOEL concluyó que la irritación sensorial rara vez se observaría a 0.5 ppm de formaldehído y, extrapolando estos resultados, sugiere que a un valor límite de 0,3 ppm prevendría la irritación sensorial en casi todos los individuos expuestos profesionalmente.
- Dos estudios recientes en cámara no encontraron ninguna irritación sensorial pura, medida por parámetros objetivos, en el intervalo de concentración de 0,5 a 0,7 ppm en una exposición continua a HCHO durante un periodo de 4 horas.

Fundamentos para VLAs de SCOEL

- Basándose en estos estudios experimentales en voluntarios humanos, SCOEL deriva un VLA de 0,3 ppm (8 h TWA) con un valor STEL de 0,6 ppm.
- El valor STEL es apropiado debido a que la irritación sensorial es más un efecto impulsado por la concentración que por la dosis acumulada.
- Este VLA basado en la irritación sensorial también protegerá a los trabajadores contra la molestias indebidas y discomfort en el lugar de trabajo.

Otras consideraciones (1)

- El VLA de 0,3 ppm derivado de estudios con voluntarios humanos se respalda en los datos en animales de experimentación.
- El NOAEC histopatológico para efectos nasales de HCHO en ratas y monos es 1 ppm y para la proliferación de células regenerativas en ratas es 2 ppm.

Otras consideraciones (2)

- La prevención de estos efectos también evitará el cáncer nasal. Como un importante respaldo, los estudios toxicocinéticos sugieren que a un nivel de exposición de 1 ppm, la concentración local intracelular de formaldehído es dominado por el formaldehído interno (producido de forma natural).
- Respaldados por este hallazgo, SCOEL considera que un **factor de incertidumbre de 3** debe ser suficientemente protector. Esto sustenta la propuesta VLA (8h-TWA) de 0,3 ppm.

Recomendación del Comité Científico para los Límites de Exposición Profesional para formaldehído

8 horas TWA	0,3 ppm (0.369 mg / m ³)
STEL	0,6 ppm (0.738 mg / m ³)
BLV	-
Clasificación adicional	SCOEL: carcinógeno grupo C (carcinógeno genotóxico con un umbral basado en el modo de acción)
Notación	Sensibilización (dérmica)

<https://circabc.europa.eu/sd/a/2882e9bc-d52e-4944-ac08-974b43957ed2/REC-125%20Formaldehyde.pdf>