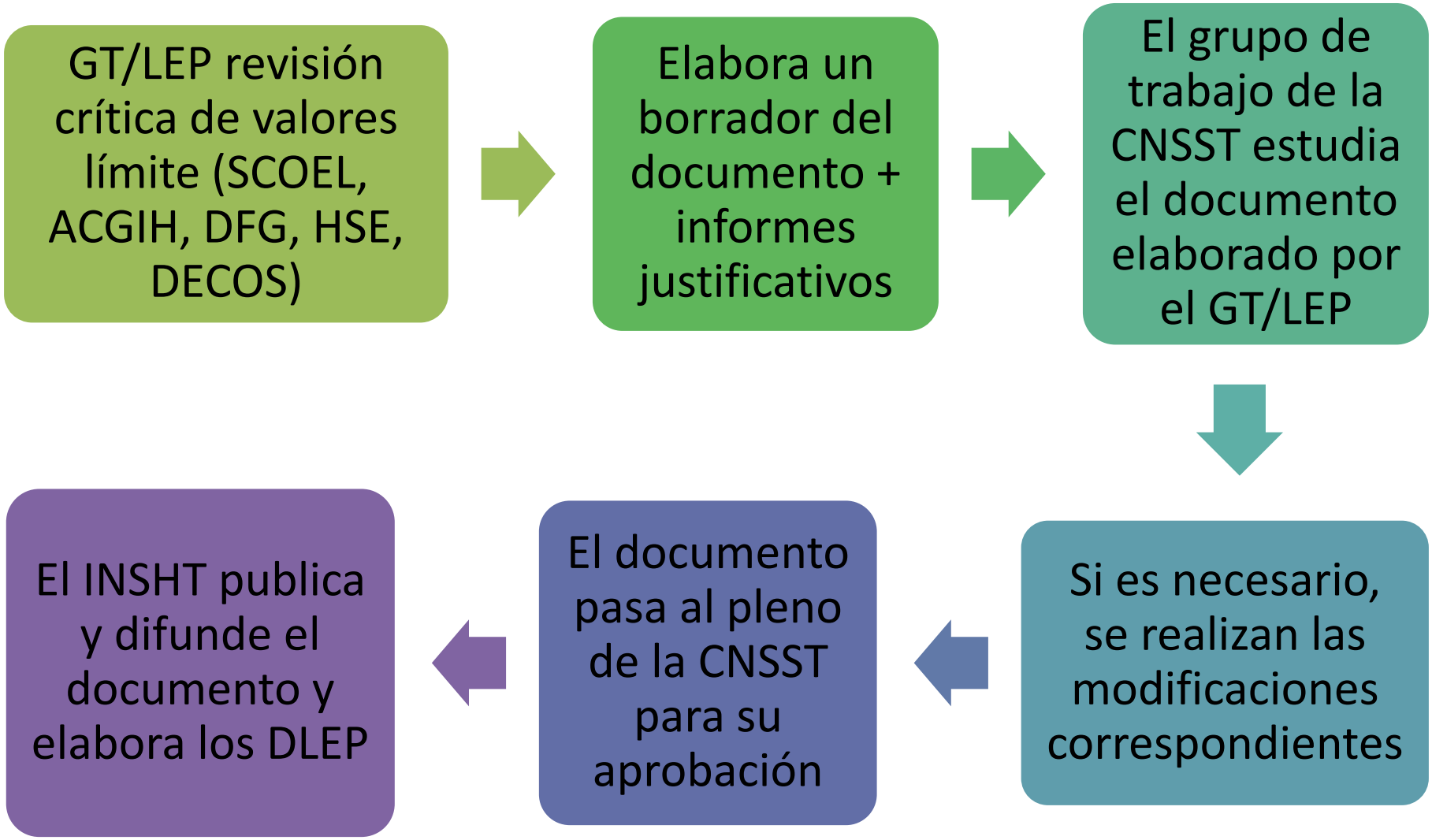
Problemática en el establecimiento de valores límite

Madrid, 26 de marzo de 2013

Mª Encarnación Sousa Rodríguez

Establecimiento de LEP



Unión Europea

SCOEL

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

Paso 1

Identidad de la sustancia y propiedades

Presencia, usos y exposición laboral

Efectos sobre la salud:

Toxicocinética, toxicidad aguda, efectos irritantes y corrosivos, propiedades sensibilizantes, toxicidad después de dosis repetidas, carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción

Paso 2

Efecto/os crítico/os para establecer el OEL

Estudios relevantes

Mecanismo de actuación

Relación dosis/respuesta para cada efecto crítico

Establecer uno o varios OEL

Paso 3

Establecimiento de:

- OEL-TWA (*time weighted average*).
- OEL-STEL (*short term exposure limit*).
- BLV (*biological limit value*).

Documentación del procedimiento completo

Comprobación de si es técnicamente posible medir los límites establecidos

Unión Europea

- Valores límite basados en la salud
  - Umbral (NOAEL o LOAEL)
  - Se aplica, en caso necesario, un factor de incertidumbre para calcular el OEL
- Valores límite basados en la relación entre la exposición y el riesgo
  - No umbral
  - Incidencia a distintas concentraciones
  - Genotóxicos y sensibilizantes respiratorios

Incidencia a distintas concentraciones

Table 3: Relationship between respiratory silica exposure and risk of silicosis (Buchanan et al 2001)

15 years exposure to respirable crystalline silica mg/m^{-3} (8-hr TWA)	Cumulative exposure mg/m^{-3} years	Risk of developing silicosis (Category 2/1) 15 years post-exposure
0.02	0.3	0.25%
0.04	0.6	0.5%
0.1	1.5	2.5%
0.3	4.5	20%

Unión Europea

Vinculantes BOELV

- Aplicación obligatoria en todos los países de la UE
- Se incorporan directamente a la legislación

Indicativos IOELV

- *Technical Progress Committee* (TPC)
- Plazo para que cada país los adopte

Valores límite indicativos

1ª lista — Directiva 2000/39/CE

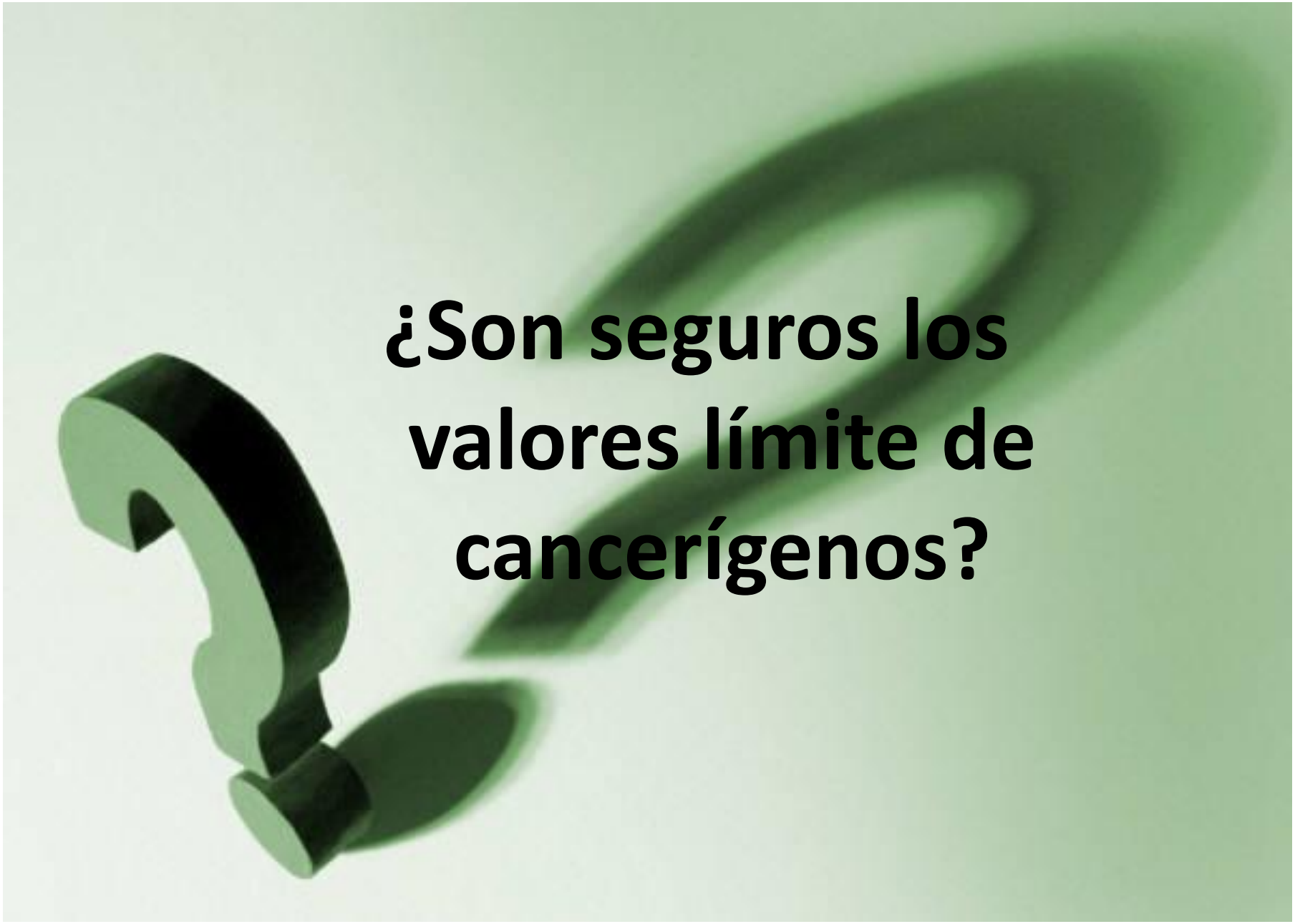
- **63 compuestos o grupos de compuestos**

2ª lista — Directiva 2006/15/CE

- **33 compuestos o grupos de compuestos**

3ª lista — Directiva 2009/161/UE

- **19 compuestos o grupos de compuestos**


¿Son seguros los valores límite de cancerígenos?

Cancerígenos

- Los conocimientos no permiten identificar **niveles de exposición por debajo de los cuales no exista riesgo**.
- Existencia de una **relación exposición-probabilidad del efecto**.
- **Mantener la exposición por debajo de un valor máximo determinado** no permitirá evitar completamente el riesgo, aunque sí **podrá limitarlo**.
- Los límites de exposición adoptados para algunas de estas sustancias son unas **referencias máximas para la adopción de las medidas de protección necesarias y el control del ambiente** de los puestos de trabajo.

Modos de acción

Genotóxicos

Tóxicos para el ADN. Actúan como iniciadores del proceso carcinogénico.

No genotóxicos

Provocan alteraciones en la regulación celular sin producir necesariamente una alteración en la secuencia del ADN. Actúan como promotores del proceso carcinogénico.

Modos de acción

Genotóxicos

Directos

Interacción con ADN, formación de aductos, mutaciones.

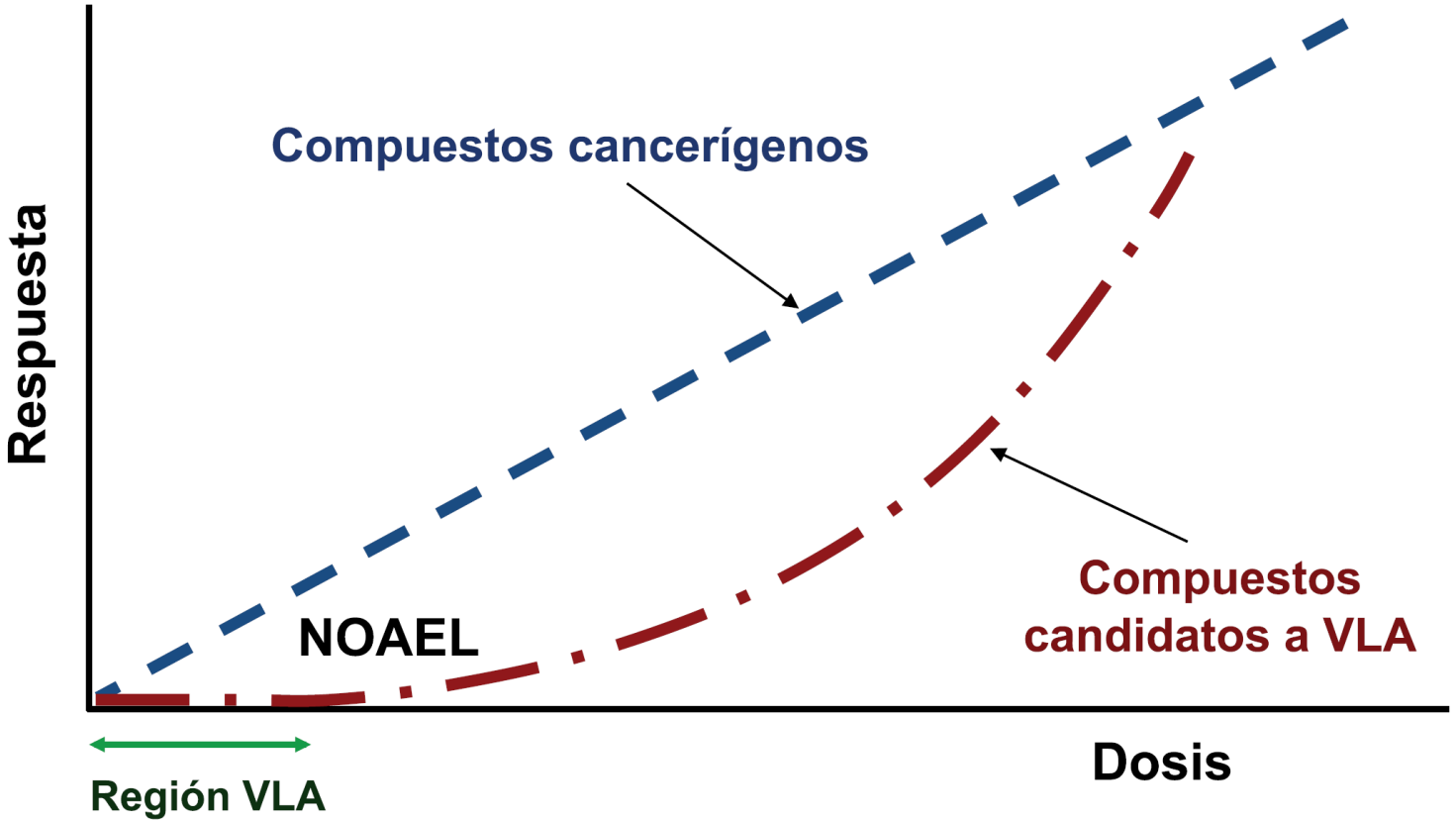
Indirectos

Estrés oxidativo, interferencia en la mitosis, inhibición de la topoisomerasa, inhibición de los mecanismos de reparación del ADN, cambios en el nº/estructura de los cromosomas.

No genotóxicos

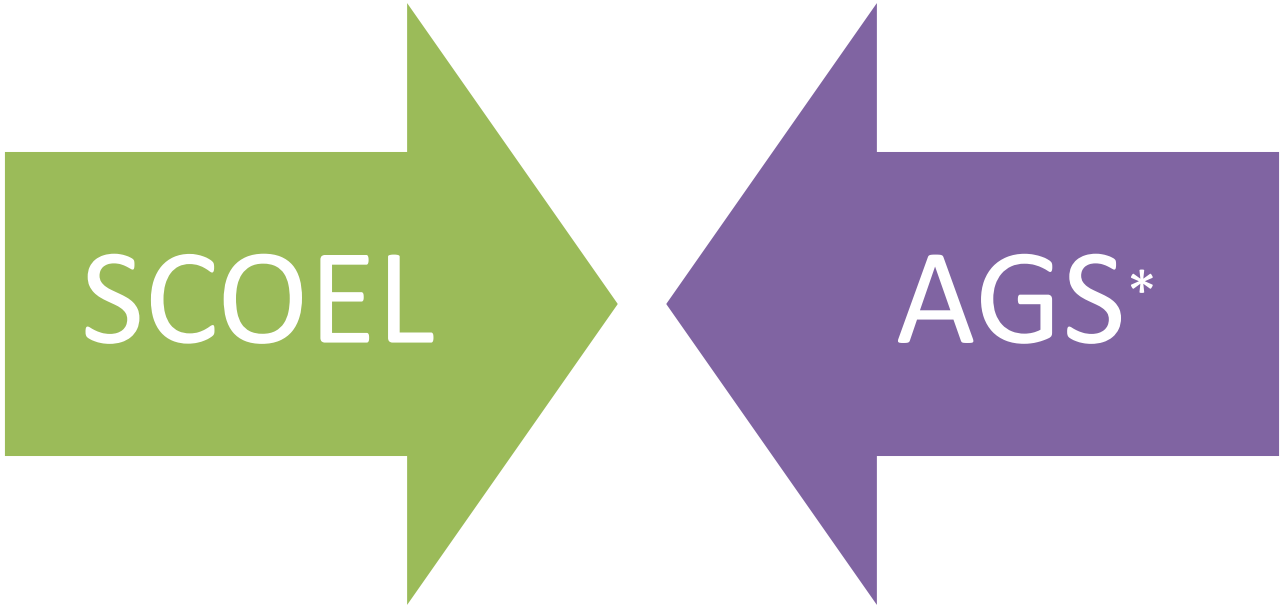
Citotoxicidad (irritación, inflamación, necrosis), aumento de la división celular, alteración endocrina, inmunosupresión.

Curva dosis-respuesta

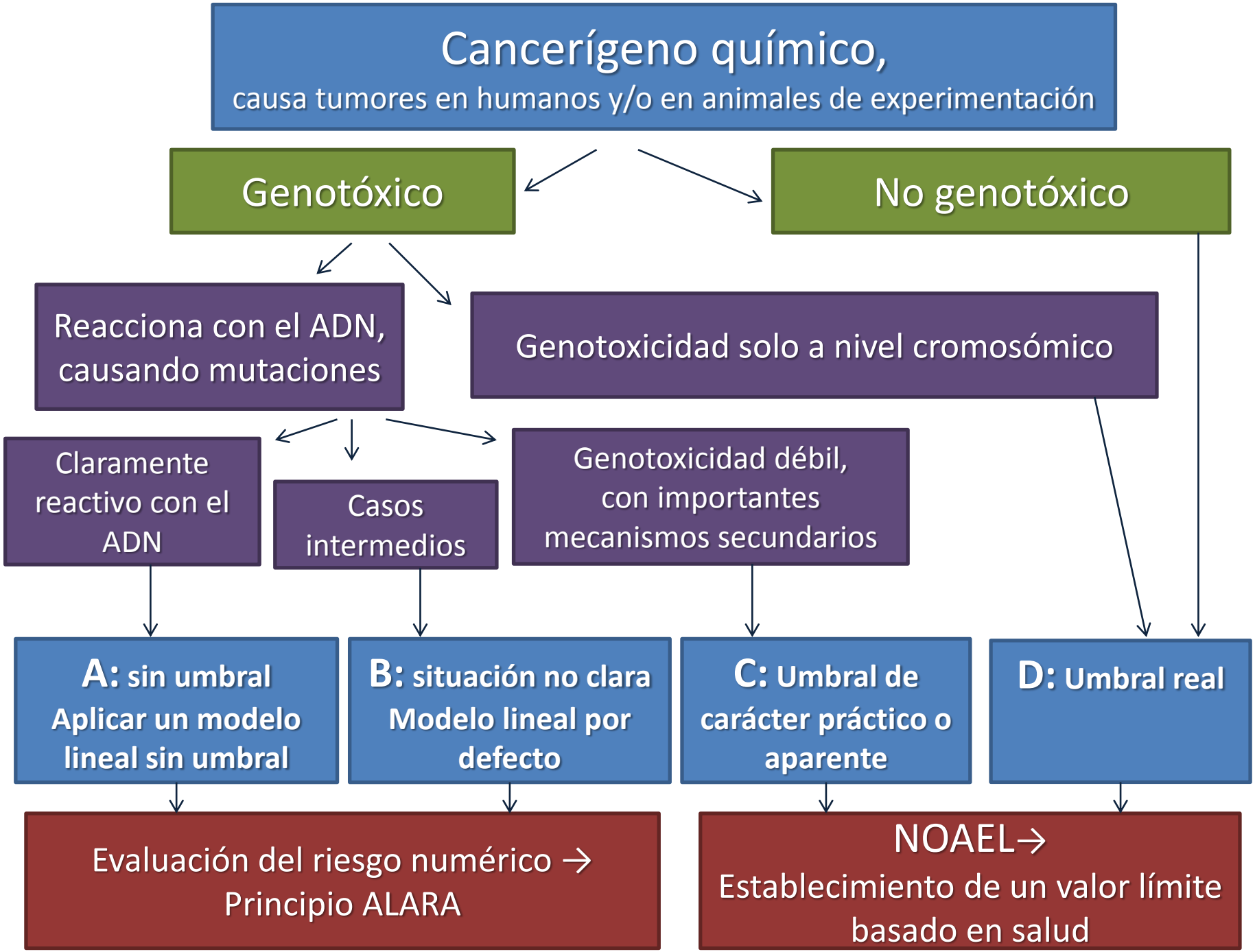


NOAEL = No Observed Adverse Effect Level
(Nivel sin efecto adverso observado)

Cancerígenos: 2 enfoques

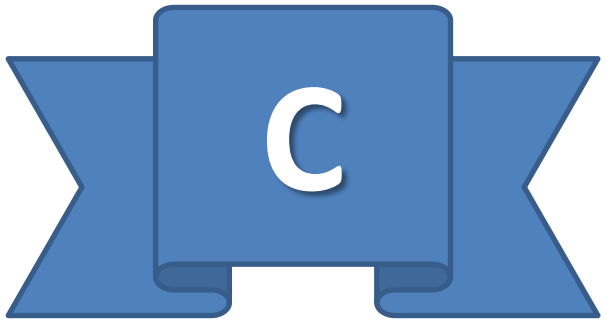


* Comité Asesor de Sustancias Peligrosas (Ausschuss für Gefahrstoffe) del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales alemán.


Cancerígeno químico,
causa tumores en humanos y/o en animales de experimentación
Genotóxico
No genotóxico
Reacciona con el ADN, causando mutaciones
Genotoxicidad solo a nivel cromosómico
Claramente reactivo con el ADN
Casos intermedios
Genotoxicidad débil, con importantes mecanismos secundarios
A: sin umbral
Aplicar un modelo lineal sin umbral
B: situación no clara
Modelo lineal por defecto
C: Umbral de carácter práctico o aparente
D: Umbral real
Evaluación del riesgo numérico → Principio ALARA
NOAEL→
Establecimiento de un valor límite basado en salud

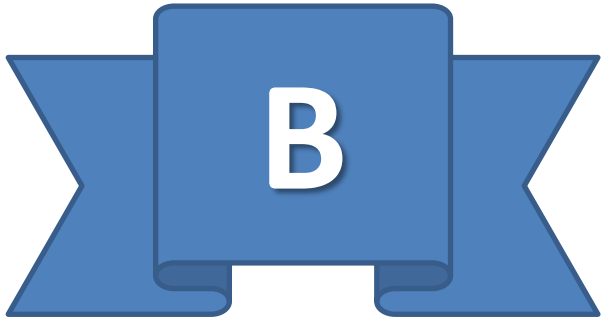
Tricloroetileno ¿B o C?

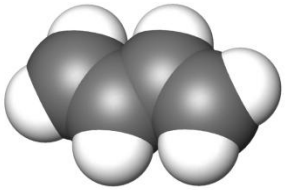
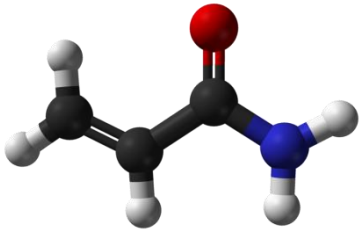
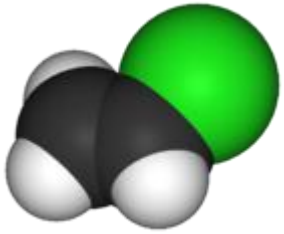
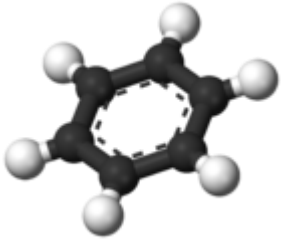
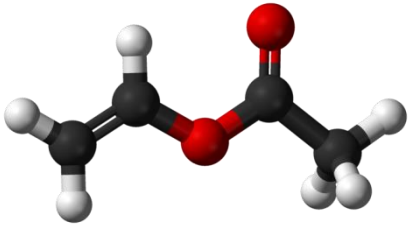
- Produce carcinomas en las células renales en trabajadores expuestos durante varios años a elevadas concentraciones pico.
- La nefrotoxicidad es una pre-condición para el desarrollo de tumores.
- OEL=10 ppm para evitar la nefrotoxicidad.



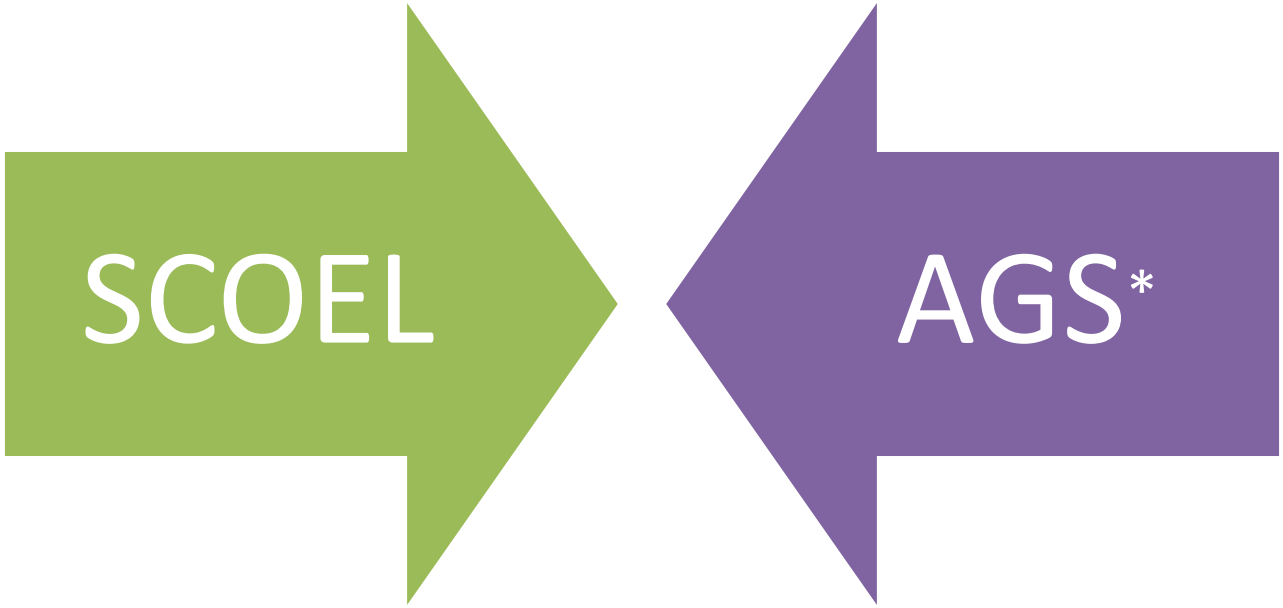
Acrilamida ¿B o C?

- Es capaz de producir cáncer en varios órganos (tumores en el cerebro de rata, en las glándulas mamarias, testículos, etc).
- Además es un potente neurotóxico.
- La variedad de órganos diana y de los posibles mecanismos implicados hacen muy difícil el establecimiento de un umbral.



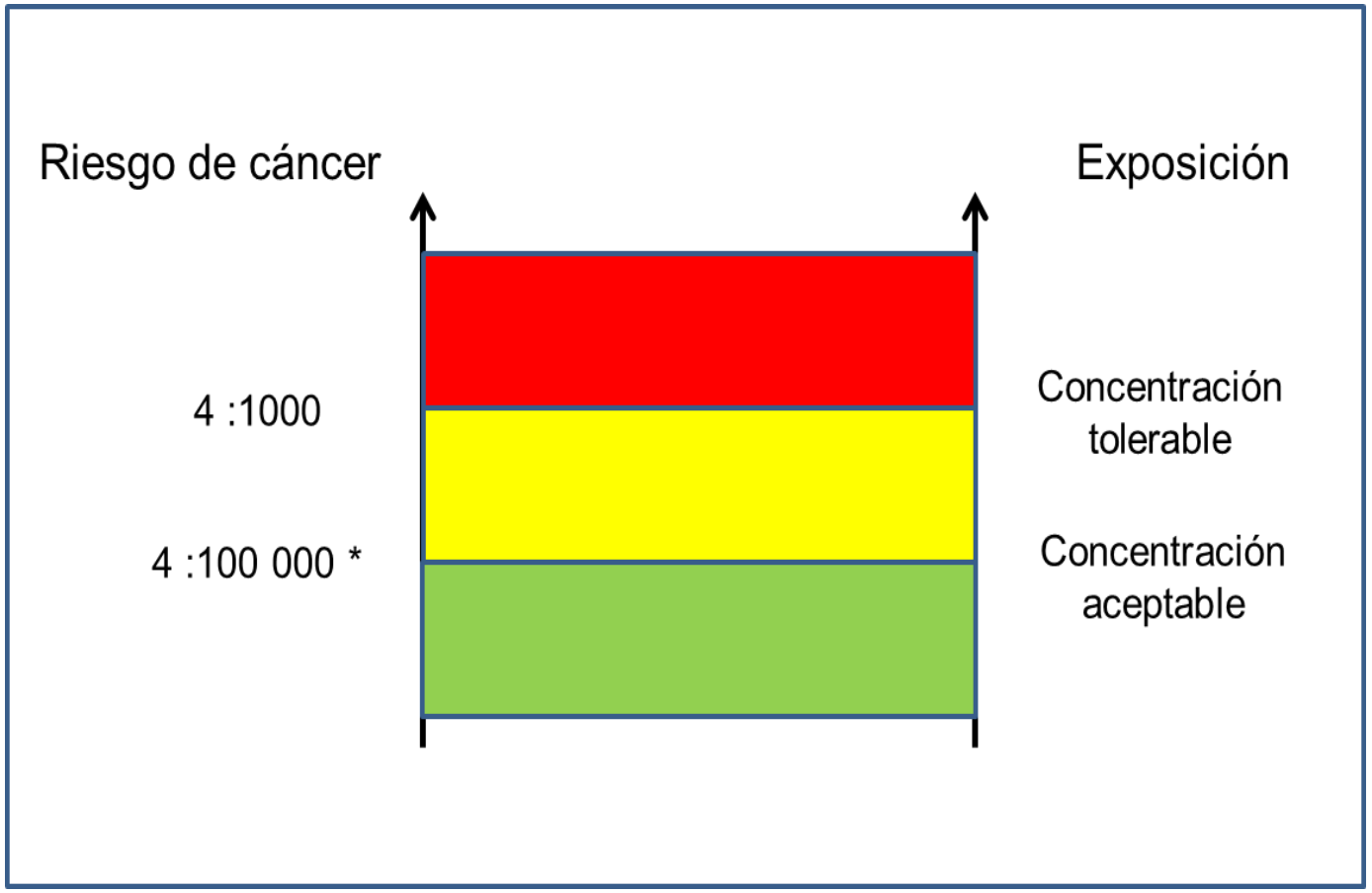
A: sin umbral **Aplicar un modelo lineal sin umbral**	**B: situación no clara** **Modelo lineal por defecto**	**C: Umbral de carácter práctico**	**D: Umbral real**
 1,3-Butadieno	 Acrilamida	 Tricloroetileno	 Tetracloruro de carbono
 Cloruro de vinilo	 Benceno	 Acetato de vinilo	 Cloroformo

Cancerígenos: 2 enfoques



* Comité Asesor de Sustancias Peligrosas (Ausschuss für Gefahrstoffe) del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales alemán.

“Concepto semáforo”



*4:10.000 como valor intermedio durante un período de transición hasta 2018

“Concepto semáforo”

Los datos en humanos deben ser prioritarios si se consideran adecuados

Los modelos de riesgo basados en estudios con animales deben ser cotejados con datos en humanos procedentes de la información epidemiológica disponible

Si se dispone de datos tumorales de varias especies animales se dará preferencia a aquellas especies o cepas que sean más sensibles

En los casos en los que aparezcan tumores en distintos órganos de los animales, se cuantificarán por separado y se compararán entre sí

“Concepto semáforo”

La cuantificación del riesgo en la mayoría de los casos está basada en la localización del tumor con el menor T25

T25 → dosis o concentración que conlleva la aparición de síntomas cancerígenos en el 25 % de los animales sujetos a estudio

Tricloroetileno

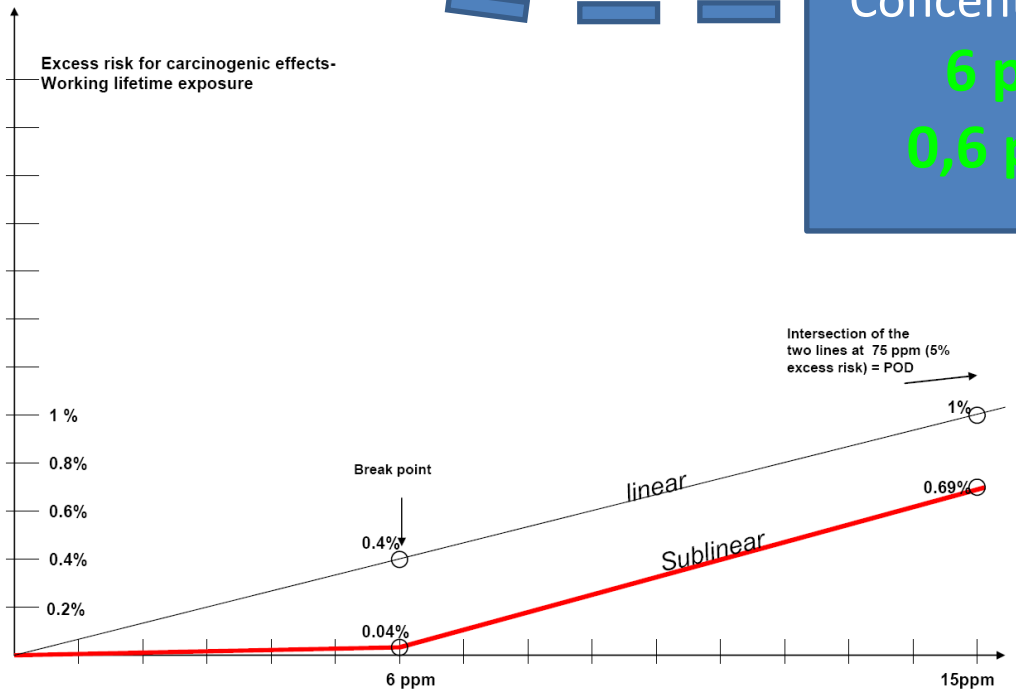
- ✓ No puede asociarse un umbral claro con los efectos neoplásicos producidos por TCE, ya que se observó genotoxicidad en los riñones.
- ✓ Se considera, por tanto, que el riesgo es continuo y no se puede proponer ningún valor límite “seguro”.

Tricloroetileno

PDP: 75 ppm
(riesgo del 5% de tumor renal en humanos)

Concentración "tolerable":
11 ppm (riesgo de 4:1.000)

Concentración "aceptable":
6 ppm (4:10.000)
0,6 ppm (4:100.000)



Acrilamida

- ✓ Al no conocerse completamente el modo de acción, se llevó a cabo una extrapolación lineal sobre la base de los datos de tumores mamarios en ratas.
- ✓ El punto de partida se calculó según la metodología ***"Benchmark Dose"***.

Concentración "tolerable":
0,7 mg/m^3 (riesgo de 4:1.000)

Concentración "aceptable":
0,07 mg/m^3 (4:10.000)
0,007 mg/m^3 (4:100.000)

Acrilamida

Dos consideraciones:

- ✓ No se debe sobrepasar **0,15 mg/m³**, umbral para los efectos neurotóxicos no neoplásicos de acrilamida, aunque este valor está por debajo del riesgo "tolerable" de cáncer.
- ✓ El antiguo TRK (1991) era:
  - **0,06 mg/m³** (para el manejo de acrilamida sólida)
  - **0,03 mg/m³** (para cualquier otro proceso)

  El antiguo TRK se consideraría como el límite "tolerable" al regular la acrilamida.

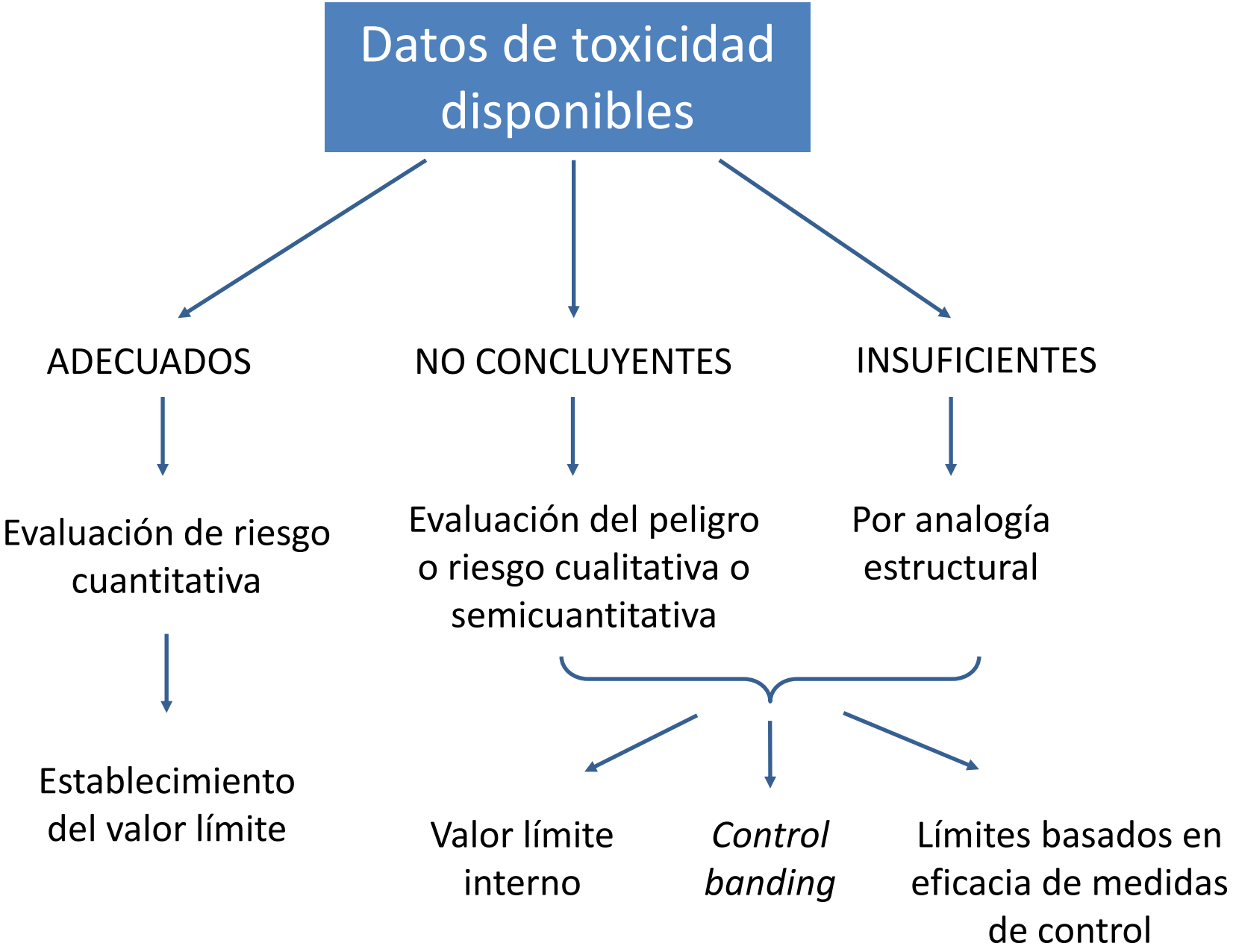
AGENTE QUÍMICO	SCOEL	Concepto "SEMÁFORO"		España	Notas
	OEL-TWA	Aceptable 4:10.000	Tolerable 4:1.000	VLA-ED	
1,3-Butadieno	relación	0,2 ppm	2 ppm	2 ppm	
4,4'-Metilen-dianilina	cancerígeno grupo A	0,07 mg/m^3	0,7 mg/m^3 (c)	0,82 mg/m^3	
Acrilamida	cancerígeno grupo B	0,07 mg/m^3 (c)	0,7 mg/m^3 (d)	0,03 mg/m^3	
Acrilonitrilo	-	0,12 ppm	1,2 ppm	2 ppm	
Amianto		0,01 fibra/cm^3	0,1 fibra/cm^3	0,1 fibra/cm^3	b
Benceno	< 1 ppm	60 ppb	0,6 ppm	1 ppm	
Epiclorhidrina	cancerígeno grupo A	0,6 ppm	(d)	0,5 ppm	
Óxido de etileno	cancerígeno grupo B	0,1 ppm	1 ppm	1 ppm	
Tricloroetileno	10 ppm	6 ppm	11 ppm	10 ppm	

b existían TRK alemanes
c es posible bajar de este valor aplicando tecnología
d es posible derivar un umbral para un efecto de naturaleza no neoplásica

Nanopartículas

Nanopartículas

- Gran cantidad de nuevos nanomateriales en el mercado.
- Tienen propiedades diferentes que el mismo material en tamaño convencional.
- No está claro cómo se tiene que expresar el valor límite (masa, superficie o nº de partículas).
- No se conoce en muchos casos la toxicidad.
- Comportamiento diferente en función de la solubilidad y del grado de agregación.


Datos de toxicidad disponibles
ADECUADOS
NO CONCLUYENTES
INSUFICIENTES
Evaluación de riesgo cuantitativa
Evaluación del peligro o riesgo cualitativa o semicuantitativa
Por analogía estructural
Establecimiento del valor límite
Valor límite interno
Control banding
Límites basados en eficacia de medidas de control

Valores límite

- BauA (Alemania)
  - Polvo de tóner (fracción respirable)
    - » Riesgo tolerable: **0,6 mg/m³**
    - » Riesgo aceptable: **0,06 mg/m³**
    - » En 2018: **0,006 mg/m³**
- NIOSH ⇨ REL
  - Dióxido de titanio (fracción respirable)
    - » TiO_2 Fino : **1,5 mg/m³**
    - » TiO_2 Ultrafino : **0,1 mg/m³**

Benchmark levels (BSI)

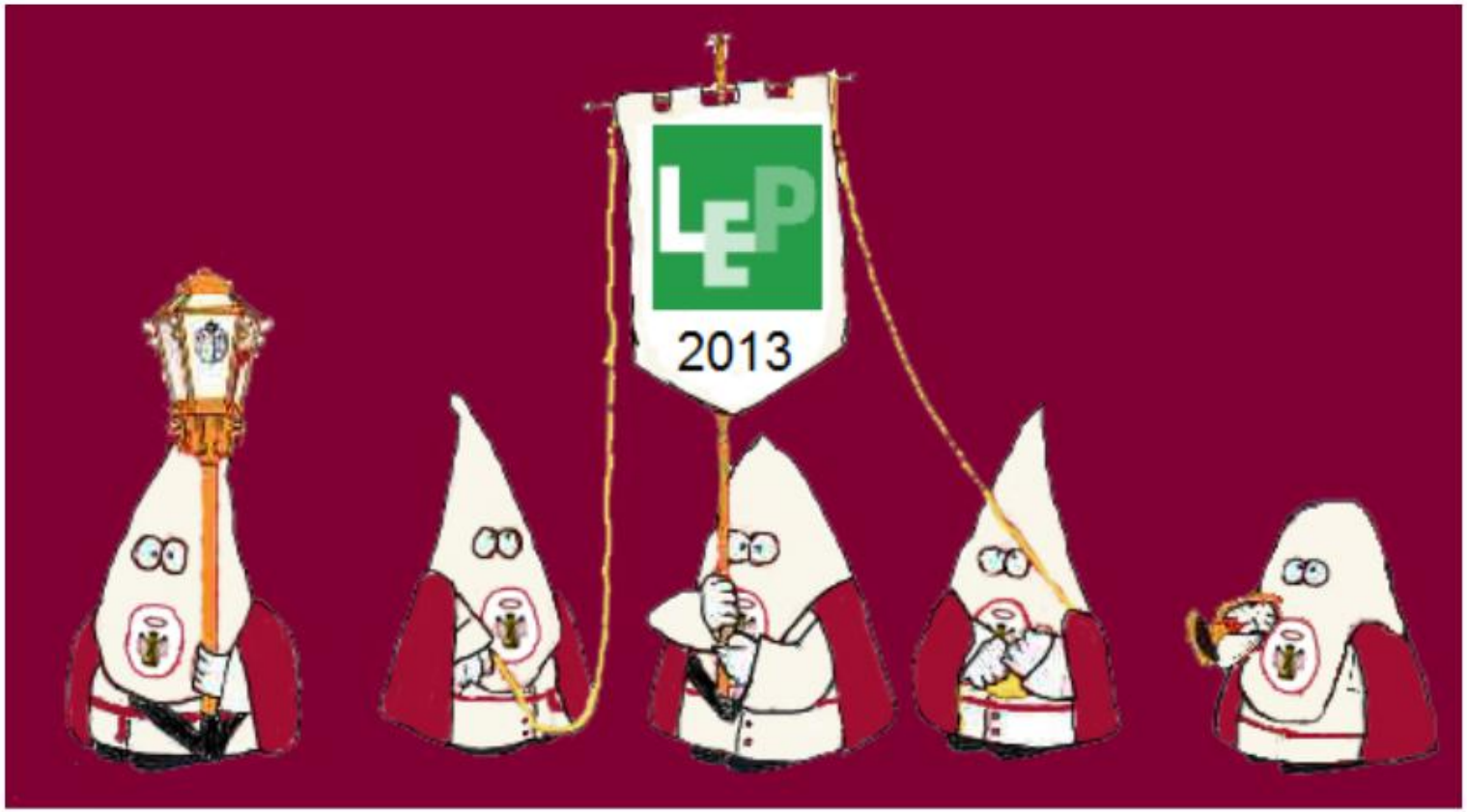
Insoluble	0,066 x VLA 20.000 partículas/cm^3
Soluble	0,5 x VLA
CMRS	0,1 x VLA
Fibroso	0,01 fibras/cm^3

BSI. PD 6699-2:2007 "Nanotechnologies –Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials".

Benchmark limits (IFA)

Metales, óxidos metálicos y otros materiales en polvo biopersistentes de densidad > 6.000kg/m^3	20.000 partículas/cm^3
Materiales en polvo biopersistentes de densidad < 6.000kg/m^3	40.000 partículas/cm^3
Nanotubos de carbono	0,01 fibras/cm^3

Nanotubos de carbono

Organización	Límites de Exposición
NIOSH	0,007 mg/m^3 (REL)
BAYER	0,05 mg/m^3 (VLA interno)
Nanocyl	0,0025 mg/m^3 (VLA interno)

Muchas gracias por su atención