

SELECCIÓN Y AJUSTE DE LOS VALORES SANITARIOS ORIENTATIVOS PROVISIONALES RELATIVOS A LA INHALACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS A NIVEL DE DETECCIÓN

BORRADOR DEL DEBATE DEL PANEL DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA
OCTUBRE DE 2020

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental
Agencia de Protección Ambiental de California

Índice

Antecedentes	4
Tipos de HGV	5
HGV No Cancerosos	5
Valores de Potenciación del Cáncer.....	5
Criterios de Evaluación de los Valores Sanitarios Orientativos	10
Ejemplo de Criterios de Evaluación de HGV Crónicos No Cancerosos para la Evaluación del Riesgo de Inhalación de la Población General	10
Metodología para la Selección y el Ajuste de HGV No Cancerosos a Nivel de Detección	13
Proceso 1: Selección y Ajuste de HGV Existentes	14
Ejemplo de Adopción de un HGV Existente	14
Ajuste de los HGV	15
Proceso 2: Desarrollo de un HGV Provisional Basado en el POD de un HGV Existente	17
Proceso 3: Selección de HGV Sustituto Utilizando Análogos Estructurales	17
Conclusiones.....	19
Referencias	20
Apéndice 1.....	24
Apéndice 2.....	25
Desarrollo de un HGV Provisional Basado en el POD de un HGV Existente.....	25
Selección del Factor de Incertidumbre del LOAEL (UF_L).....	25
Selección del Componente Toxicocinético del UF Entre Especies (UF_{H-k})	25
Selección del Componente Toxicodinámico del UF Entre Especies ($UFH-d$).....	26

Índice de Tablas

Tabla 1. Ejemplos de Valores Sanitarios Orientativos No Cancerosos.	6
Tabla 2. Ejemplos de Valores de Potenciación del Cáncer.	9
Tabla 3. Ejemplo de Criterios de Evaluación de HGV.	11
Tabla 4. Ejemplo de Jerarquía para la Selección de HGV de Inhalación Crónicos No Cancerosos.	14
Tabla 5. Análogos Estructurales del m-Dietilbenceno y los HGV Crónicos Clasificados Existentes Correspondientes.	18
Tabla 6. Ejemplo de Jerarquía para la Selección de HGV de Inhalación Agudos No Cancerosos.	24
Tabla 7. Jerarquía para los Valores de Potenciación del Cáncer por Inhalación.	24
Tabla 8. Ejemplo de Selección de UF Según la Metodología de REL de la OEHHA.	26

Índice de Figuras

Figura 1. Árbol de Decisiones para la Identificación, Selección y Posible Ajuste de los HGV.	13
---	----

Antecedentes

La evaluación de riesgos para la salud humana se utiliza para caracterizar el potencial de efectos adversos para la salud tras la exposición a contaminantes químicos. Al evaluar las exposiciones a sustancias químicas, se suelen utilizar valores sanitarios orientativos (*health guidance values*, HGV) para cada sustancia química, según corresponda, con el fin de evaluar los posibles impactos en la salud por una exposición específica a corto o largo plazo. Los HGV representan la cantidad de una sustancia química, tal como las concentraciones en el aire, que probablemente represente un riesgo mínimo o nulo para la salud humana. Un HGV se deriva de un punto de partida (*point of departure*, POD), tal como un nivel de exposición en un experimento con animales o un estudio epidemiológico en el que no se observan efectos adversos (o al menos efectos adversos mínimos), o una dosis de referencia (una estimación estadística de una tasa de respuesta baja, típicamente del 5%, en la curva de respuesta a la dosis para la sustancia química en cuestión). La extrapolación desde este punto de partida a un HGV para la población humana objetivo generalmente se realiza mediante factores de incertidumbre (*uncertainty factors*, UF). Los HGV y las estimaciones de exposición se utilizan para expresar el riesgo para la salud como un cociente de peligrosidad para los efectos no cancerosos y el riesgo de cáncer de por vida para cada sustancia química individual. Los cocientes de peligrosidad relacionados con el mismo órgano objetivo, criterio de valoración o modo de acción se pueden sumar para alcanzar un índice de peligro para efectos no cancerosos, mientras que los valores de riesgo de cáncer por sustancias químicas individuales se pueden sumar para alcanzar un riesgo cancerígeno acumulado de por vida.

Los HGV son una parte fundamental de una evaluación de riesgos; sin embargo, no es posible derivar un HGV según la metodología de la Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA) para todas las sustancias químicas de interés debido a la falta de datos o tiempo y a los recursos limitados. Además, para algunas sustancias químicas con una toxicidad potencialmente baja (basada en la relación estructura-actividad o en los HGV de otras entidades) o exposición limitada, utilizar HGV provisionales resultaría en un uso más eficiente del tiempo y de los recursos que las derivaciones con mayor demanda de tiempo de HGV tradicionales *de novo*, y es poco probable que alteren las conclusiones de la evaluación de riesgos.

La metodología descrita aquí proporciona un enfoque para seleccionar y ajustar los HGV existentes más allá de aquellos adoptados por el Estado para la evaluación de riesgos para la salud por inhalación, a fin de establecer HGV provisionales y realizar evaluaciones a nivel de detección de los riesgos potenciales. Esta metodología se aplicaría cuando se disponga de tiempo o recursos limitados para desarrollar HGV utilizando la metodología tradicional. Los niveles de riesgo de interés derivados del uso de estos HGV provisionales pueden orientar un desarrollo más refinado de HGV para sustancias químicas específicas. Se pueden producir HGV más refinados a través de otros enfoques que no se analizan en este documento, incluidos los enfoques adicionales *in silico* o por categoría, derivación acelerada de HGV y derivación tradicional completa de HGV (tal como los niveles de exposición de referencia y los factores de riesgo unitario estipulados en el programa “Puntos Calientes” de Contaminantes Tóxicos del

Aire de la OEHHA). Es importante que el contexto de decisión en el que se utiliza el HGV provisional sea adecuado para el nivel de confianza en ese valor.

Las finalidades de este documento son:

- (1) identificar y analizar los valores de potenciación del cáncer y los HGV agudos y crónicos comunes existentes que se utilizan en la evaluación de riesgos;
- (2) analizar posibles metodologías para la selección y el ajuste de HGV existentes para establecer HGV provisionales; y
- (3) analizar una metodología a modo de ejemplo para el uso de análogos estructurales para seleccionar HGV provisionales.

Tipos de HGV

HGV No Cancerosos

En general, los HGV no cancerosos se basan en los efectos adversos para la salud más sensibles y relevantes que se informan en estudios toxicológicos o epidemiológicos. Estos valores están diseñados para proteger a las personas más sensibles de la población mediante la inclusión de factores que explican tanto las incertidumbres como las diferencias individuales en la susceptibilidad humana a exposiciones químicas. En la Tabla 1, se muestran los HGV no cancerosos que se suelen utilizar en las evaluaciones de riesgos, con un enfoque en la vía de exposición por inhalación y los organismos reguladores de EE. UU. Los HGV destacados provienen de una variedad de fuentes, incluida la Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental (OEHHA), la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*US Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.), la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, ATSDR) y la Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental (*Texas Commission on Environmental Quality*, TCEQ). Todos estos son organismos gubernamentales encargados de proteger la salud pública. Los tipos de valores varían según el medio previsto (p. ej., aire, agua), la población prevista (p. ej., población general, niños) y los efectos críticos considerados (p. ej., en el desarrollo o la reproducción, todos los efectos), pero todos sirven para proporcionar orientación para limitar los efectos nocivos para la salud por la exposición a sustancias químicas.

Valores de Potenciación del Cáncer

La evaluación de riesgos para la salud humana también se utiliza para evaluar el riesgo de cáncer de por vida (es decir, la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer durante su vida) como resultado de la exposición a un contaminante. Al evaluar el riesgo de cáncer de por vida por inhalación, lo habitual es usar valores de potenciación del cáncer, tales como factores de pendiente (*slope factors*, SF) o riesgos unitarios de inhalación (*inhalation unit risks*, IUR). En la Tabla 2, se muestran los factores potenciadores del cáncer que se suelen utilizar en la evaluación de riesgos, con un enfoque en la vía de exposición por inhalación y los organismos reguladores de EE. UU. Los factores potenciadores del cáncer destacados son estipulados por la OEHHA y la EPA de EE. UU.

Tabla 1. Ejemplos de Valores Sanitarios Orientativos No Cancerosos.

Fuente	Valor	Definición	Duración	Vía	Referencia
OEHHA de California	Nivel de exposición de referencia (<i>Reference Exposure Level, REL</i>)	Una exposición en la cual —o por debajo de la cual— no se espera que ocurran efectos adversos no cancerosos para la salud en una población humana, incluidos los subgrupos sensibles (p. ej., bebés y niños), expuestos a esa concentración durante un período específico.	Crónico, 8 h, agudo	Inhalación	OEHHA 2008
	Objetivo de salud pública (<i>Public Health Goal, PHG</i>)	Una estimación del nivel de un contaminante químico en el agua potable que no representa un riesgo significativo para la salud, incluidos los subgrupos sensibles que comprenden una parte significativa de la población general (p. ej., bebés, niños, mujeres embarazadas, ancianos).	Crónico	Oral	Ley de Agua Limpia de California de 1996
	Dosis de referencia específica para niños (<i>Child-Specific Reference Dose, chRD</i>)	HGV numéricos desarrollados para abordar la sensibilidad específica de los niños.	Crónico	Todas las vías	OEHHA 2010
	Nivel de dosis máximo permisible (<i>Maximum Allowable Dose Level, MADL</i>)	Un nivel de exposición a un tóxico para la reproducción conocido (Propuesta 65) que no tiene ningún efecto observable asumiendo una exposición multiplicada por mil veces ese nivel.	Diario	Todas las vías	Código de Regulaciones de California

Borrador del Debate del Panel de Evaluación Científica

Fuente	Valor	Definición	Duración	Vía	Referencia
EPA de EE. UU.	Concentración de referencia (<i>Reference Concentration, RfC</i>) del Sistema Integrado de Información de Riesgos (<i>Integrated Risk Information System, IRIS</i>)	Una estimación (con una incertidumbre que abarca quizás un orden de magnitud) de una exposición continua por inhalación de la población humana (incluidos los subgrupos sensibles) que probablemente no tenga un riesgo considerable de efectos nocivos durante toda la vida.	Crónico	Inhalación	EPA de EE. UU. 1994
	Concentraciones de referencia provisionales (<i>Provisional Reference Concentration, p-RfC</i>) a partir del valor de toxicidad provisional verificado por expertos (<i>Provisional Peer-Reviewed Toxicity Value, PPRTV</i>)	Una estimación (con una incertidumbre que abarca quizás un orden de magnitud) de una exposición continua por inhalación de la población humana (incluidos los subgrupos sensibles) que probablemente no tenga un riesgo considerable de efectos nocivos para la salud durante toda la vida (crónico) o una parte de la vida (subcrónico).	Crónico, subcrónico	Inhalación	EPA de EE. UU. 2020b
	Concentración de referencia (RfC) a partir de las Tablas Resumidas de la Evaluación de los Efectos en la Salud (<i>Health Effects Assessment Summary Tables, HEAST</i>)	Una estimación provisional (con una incertidumbre que abarca quizás un orden de magnitud) de una exposición diaria de la población humana (incluidos los subgrupos sensibles) que probablemente no tenga un riesgo considerable de efectos nocivos durante toda la vida (crónico) o una parte de la vida (subcrónico).	Crónico, subcrónico	Inhalación	EPA de EE. UU. 1997

Borrador del Debate del Panel de Evaluación Científica

Fuente	Valor	Definición	Duración	Vía	Referencia
ATSDR	Nivel de riesgo mínimo (<i>Minimum Risk Level, MRL</i>)	Una estimación de la exposición humana diaria a una sustancia peligrosa que probablemente no tenga un riesgo considerable de efectos adversos para la salud no cancerosos durante un período específico de exposición.	Crónico, intermedio, agudo	Inhalación	ATSDR 2018
TCEQ	Valores de referencia (<i>Reference Values, ReV</i>)	Una estimación de una concentración de exposición por inhalación durante un período determinado de la población humana (incluidos los grupos susceptibles) que probablemente no tenga un riesgo considerable de efectos adversos.	Crónico, agudo	Inhalación	TCEQ 2015
Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno (<i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH</i>)	Valor límite del umbral (<i>Threshold Limit Value, TLV</i>)	Las concentraciones de sustancias químicas en el aire a las que se cree que casi todos los trabajadores pueden estar expuestos reiteradamente, día tras día, durante su vida laboral, sin efectos adversos para la salud.	Crónico (ocupacional)	Inhalación	ACGIH

Tabla 2. Ejemplos de Valores de Potenciación del Cáncer.

Entidad	Valor	Definición	Vía	Referencia
OEHHA	Factor de pendiente de cáncer (<i>cancer slope factor, CSF</i>) y riesgo unitario (<i>unit risk, UR</i>)	<p>Caracterizar la relación entre una dosis aplicada de un carcinógeno y el riesgo de aparición de un tumor en un ser humano.</p> <p>Por lo general, se expresa como un factor de pendiente de cáncer (“potenciador” – en unidades de dosis recíproca – generalmente [mg/kg-peso corporal/día]⁻¹; o “unidad de riesgo” – concentración de aire recíproca – generalmente [µg/m³]⁻¹) para el riesgo de tumor de por vida asociado con la exposición continua de por vida al carcinógeno en dosis bajas.</p>	Inhalación/oral	OEHHA 2009
IRIS DE LA EPA DE EE. UU.	IUR	El riesgo de cáncer de por vida en exceso del límite superior que se estima que resulta de la exposición continua a un agente en una concentración de 1 µg/m ³ en el aire. La interpretación del riesgo unitario por inhalación sería la siguiente: si el riesgo unitario = 2×10^{-6} por µg/m ³ , se espera que se desarrollen 2 casos de cáncer en exceso (estimación del límite superior) por cada 1,000,000 de personas si se exponen diariamente durante toda la vida a 1 µg de la sustancia química por m ³ de aire.	Inhalación	EPA de EE. UU. 2011
PPRTV de la EPA de EE. UU.	IUR provisional	Una estimación del riesgo de cáncer incrementado por exposición por inhalación a una concentración de 1 µg/m ³ durante toda la vida.	Inhalación	EPA de EE. UU. 2020b
HEAST de la EPA de EE. UU.	IUR	Una estimación del riesgo carcinogénico asociado con una concentración de aire unitaria.	Inhalación	EPA de EE. UU. 1997

Criterios de Evaluación de los Valores Sanitarios Orientativos

En la evaluación de riesgos para la salud humana, es habitual utilizar un HGV por cada sustancia química y la duración de la exposición a fin de evaluar los posibles impactos en la salud por una exposición química específica. Cuando se dispone de varios HGV para un químico o una sustancia específicos, se puede utilizar una jerarquía para seleccionar de forma coherente los HGV que son de la más alta calidad o los más relevantes para la evaluación de riesgos. Para crear una jerarquía, cada fuente de HGV puede clasificarse en función de parámetros como el alcance del proceso de revisión externa o el nivel de documentación proporcionada. Además, se podrían usar parámetros de calidad más específicos para evaluar la relevancia de los valores para una evaluación de riesgos particular, como la vía de exposición o la población que el valor pretende proteger (p. ej., población general, población ocupacional). Aquí, los valores que se proponen para realizar la selección en función de la jerarquía (fuera de los que ya han sido adoptados formalmente por el Estado) se consideran provisionales.

Ejemplo de Criterios de Evaluación de HGV Crónicos No Cancerosos para la Evaluación del Riesgo de Inhalación de la Población General

Existen varias formas de evaluar los HGV y, luego, clasificarlos en una jerarquía. En este ejemplo, se evaluó la aplicabilidad de los HGV no cancerosos en la evaluación del riesgo de inhalación de la población general mediante los siguientes criterios:

- El nivel de revisión por expertos empleado en el desarrollo de HGV (p. ej., los valores de la OEHHA y del IRIS de la EPA de EE. UU se someten a un proceso de revisión por expertos externos).
- El programa que creó el HGV todavía está activo, lo que permite obtener actualizaciones de los HGV (p. ej., el programa HEAST de la EPA de EE. UU. ya no está activo).
- El HGV se basa en un estudio realizado por la vía de inhalación (p. ej., los PHG basados en estudios de inhalación se consideran con más frecuencia que los PHG basados en estudios por otras vías).
- El HGV está previsto para proteger a la población en general, incluidos los subgrupos sensibles.
- El HGV se desarrolló siguiendo las pautas establecidas para que su derivación se base en una metodología consistente y documentada que pueda someterse a revisión.
- El HGV refleja las normas legislativas y las opciones de políticas científicas que guían las determinaciones de riesgo en California. Solo los HGV de la OEHHA se derivan para cumplir este criterio.

La Tabla 3 muestra los resultados de este análisis para los valores clave de la evaluación de riesgos con un enfoque en la inhalación y para los valores de las agencias reguladoras de los EE. UU.

Tabla 3. Ejemplo de Criterios de Evaluación de HGV.

Fuente	Descripción	Revisión del HGV		Programa de origen activo	Previsto para la inhalación o derivado de un estudio de inhalación	Previsto para proteger a la población en general, incluidos los subgrupos sensibles	Pautas establecidas para el desarrollo de HGV	Desarrollado por la OEHHA para cumplir con las normas sobre riesgos de California	Referencias
		Revisión externa	Comentarios del público						
OEHHA	REL; crónico, 8 h, agudo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Código de Seguridad y Salud de California, División 26; OEHHA 2008, 2020a, b
OEHHA	PHG (criterio de valoración no canceroso)	✓	✓	✓	✓/—	✓	—	✓	Ley de Agua Limpia de California de 1996; OEHHA 2020c
IRIS DE LA EPA DE EE. UU.	RfC; crónico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	EPA de EE. UU. 1994, 2011, 2020c, e
ATSDR	MRL; crónico, intermedio, agudo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	ATSDR 2018, 2020; Chou <i>et al.</i> 1998
PPRTV de la EPA de EE. UU.	RfC provisionales; crónico y subcrónico	✓	—	✓	✓	✓	✓	—	EPA de EE. UU. 1994, 2002, 2020a, b
OEHHA	chRD	✓	✓	✓	✓/—	✓/—	—	✓	Código de Seguridad y Salud de California, §901; Código de Seguridad y Salud de California, División 37; OEHHA 2010, 2020a

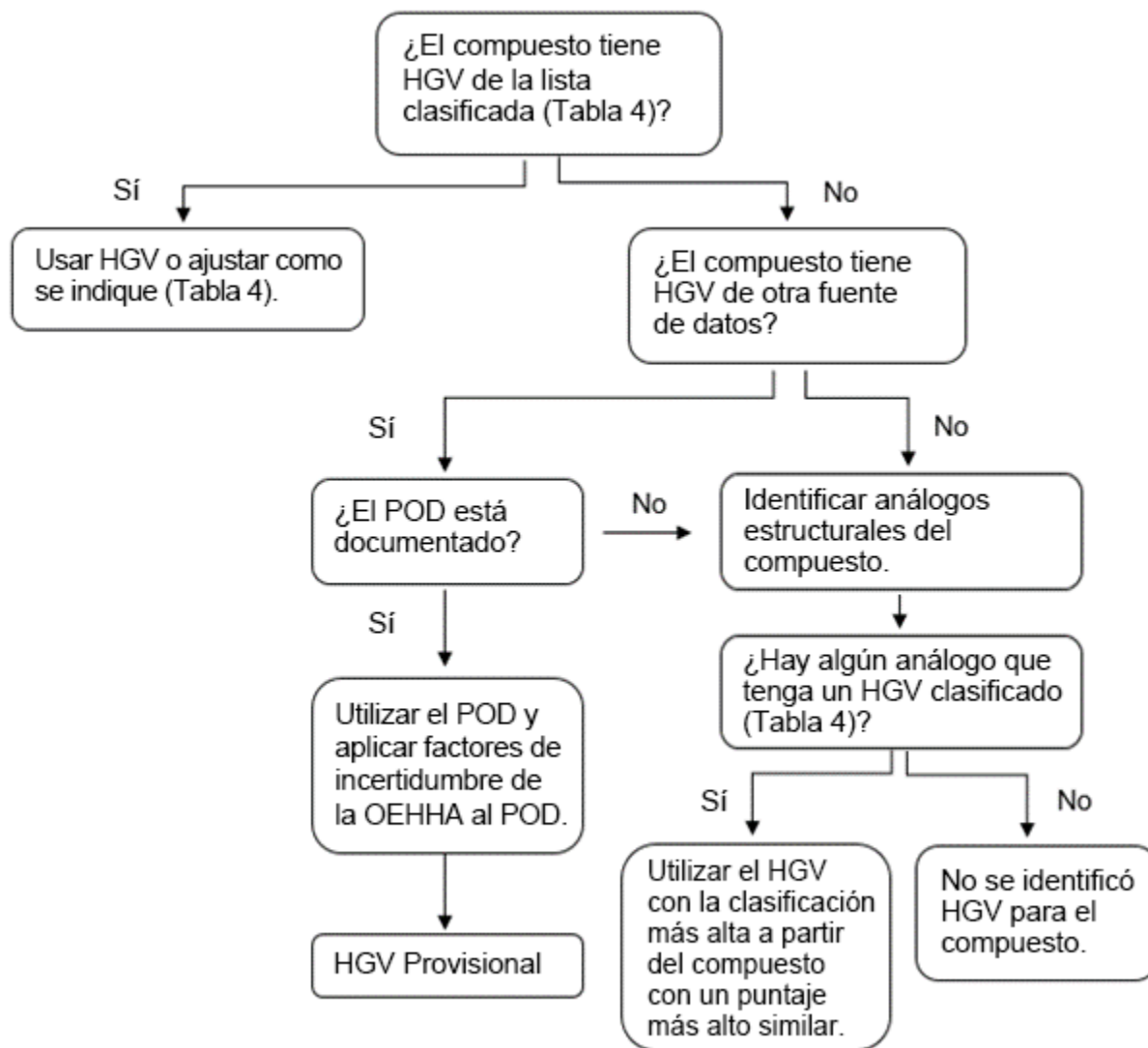
Borrador del Debate del Panel de Evaluación Científica

Fuente	Descripción	Revisión del HGV		Programa de origen activo	Previsto para la inhalación o derivado de un estudio de inhalación	Previsto para proteger a la población en general, incluidos los subgrupos sensibles	Pautas establecidas para el desarrollo de HGV	Desarrollado por la OEHHA para cumplir con las normas sobre riesgos de California	Referencias
		Revisión externa	Comentarios del público						
HEAST de la EPA de EE. UU.	RfC; crónico y subcrónico	—	—	—	✓	✓	✓	—	Grupo de trabajo de idoneidad del ECOS del Departamento de Defensa (<i>Department of Defense, DoD</i>) 2007; EPA de EE. UU. 1990, 1997
OEHHA	MADL	✓	✓	✓	✓/—	✓/—	✓	✓	Código de Regulaciones de California; OEHHA 2001, 2020a, d
TCEQ	ReV; crónico, agudo	✓/—	✓	✓	✓	✓	✓	—	TCEQ 2015, 2020
ACGIH	TLV ocupacional	✓/—	✓	✓	✓	—	✓	—	ACGIH 2015, 2020, n.d

Metodología para la Selección y el Ajuste de HGV No Cancerosos a Nivel de Detección

La Figura 1 brinda una descripción general de un proceso para seleccionar, ajustar o desarrollar un HGV provisional para su uso en la evaluación de riesgos a nivel de detección. El árbol de decisiones incluye tres procesos principales: (1) selección de un HGV existente con ajuste potencial; (2) desarrollo de un HGV provisional basado en el POD que se usó para un HGV existente; (3) selección de un HGV sustituto usando análogos estructurales. Otros procesos para establecer HGV, como la derivación acelerada de HGV o la derivación completa de HGV (p. ej., mediante el programa “Puntos Calientes” de Contaminantes Tóxicos del Aire de la OEHHA), pueden ser más adecuados según la sustancia química o los objetivos o recursos de la evaluación de riesgos.

Figura 1. Árbol de Decisiones para la Identificación, Selección y Posible Ajuste de los HGV.



Proceso 1: Selección y Ajuste de HGV Existentes

Se puede desarrollar una jerarquía de HGV en función de una evaluación de la calidad de las fuentes y los tipos de valores (como se ilustra arriba). Según los criterios de evaluación de la Tabla 3, la siguiente jerarquía (Tabla 4) representa una posible clasificación de HGV crónicos no cancerosos para su uso en una evaluación del riesgo de inhalación a nivel de detección para la población general. Los REL crónicos o de 8 horas estipulados por la OEHHA para exposiciones por inhalación se clasificaron en primer lugar, seguidos por los objetivos de salud pública (PHG) de la OEHHA basados en un criterio de valoración no canceroso de un estudio de inhalación. Los valores clasificados posteriormente son de la OEHHA, la EPA de EE. UU, la ATSDR, la TCEQ y la ACGIH. En el Apéndice 1, se muestran jerarquías similares para los HGV agudos no cancerosos y los valores de potenciación del cáncer.

Ejemplo de Adopción de un HGV Existente

Los trimetilbencenos actualmente no tienen un REL o PHG crónico de la OEHHA basado en un estudio de inhalación, pero tienen una RfC del IRIS de la EPA de EE. UU. de 0.06 mg/m³. Por lo tanto, la RfC del IRIS de la EPA de EE. UU. sería el valor clasificado más alto y podría adoptarse como un HGV provisional.

Tabla 4. Ejemplo de Jerarquía para la Selección de HGV de Inhalación Crónicos No Cancerosos.

Clasificación	Fuente	Descripción	Evaluación/ajuste	Sitio web
1	OEHHA	REL crónicos/REL de 8 h	N/C	https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary
2	OEHHA	PHG (criterio de valoración no canceroso derivado del estudio de inhalación)	Eliminar el ajuste para consumo de agua potable	https://oehha.ca.gov/water/public-health-goals-phgs
3	EPA de EE. UU.	RfC del IRIS	N/C	https://www.epa.gov/iris
4	ATSDR	MRL de inhalación crónicos	N/C	https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlist.asp
5	EPA de EE. UU.	RfC provisionales crónicas a partir del PPRTV y RfC provisionales a partir del PPRTV a nivel de detección	N/C	https://www.epa.gov/pprtv/provisional-peer-reviewed-toxicity-values-pprtvs-assessments
6	ATSDR	MRL de inhalación intermedios	Extrapolación de subcrónica a crónica (según corresponda)	https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlist.asp
7	EPA de EE. UU.	RfC provisionales subcrónicas a partir del PPRTV y RfC provisionales a partir del PPRTV a nivel de detección	Extrapolación de subcrónica a crónica (según corresponda)	https://www.epa.gov/pprtv/provisional-peer-reviewed-toxicity-values-pprtvs-assessments

Clasificación	Fuente	Descripción	Evaluación/ajuste	Sitio web
8	OEHHA	PHG (criterio de valoración no canceroso derivado de un estudio que no es de inhalación)	Extrapolación de vía a vía	https://oehha.ca.gov/water/public-health-goals-phgs
9	OEHHA	chRD	Extrapolación de vía a vía (según corresponda)	https://oehha.ca.gov/risk-assessment/chrd/table-all-chrds
10	EPA de EE. UU.	RfC crónica a partir de las HEAST	N/C	https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recor_display.cfm?deid=2877
11	EPA de EE. UU.	RfC subcrónica a partir de las HEAST	Extrapolación de subcrónica a crónica (según corresponda)	https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recor_display.cfm?deid=2877
12	TCEQ	ReV crónico	N/C	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/esl/guidelines/about; https://www17.tceq.texas.gov/tamis/index.cfm?fuseaction=home.welcome
13	EPA de EE. UU.	Dosis de referencia (<i>reference dose</i> , RfD) del IRIS	Extrapolación de vía a vía	https://www.epa.gov/iris
14	OEHHA	MADL (basado en la toxicidad para la reproducción)	Extrapolación de vía a vía (según corresponda)	https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list
15	ACGIH	TLV: Promedio ponderado en el tiempo (<i>time-weighted average</i> , TWA) de 8 h	Ajuste para exposición de 24 horas: Factor de ajuste de 300 si se basa en un estudio en humanos; 3,000 si se basa en un estudio en animales.	https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/2018-tlvs-and-beis (no está disponible abiertamente)

Ajuste de los HGV

La Tabla 4 describe los ajustes potenciales para cada tipo de HGV para alinearlos con una evaluación del riesgo de inhalación para la población general. Los HGV pueden ajustarse para la duración prevista (subcrónica a crónica), la vía de exposición y, en el caso de los valores ocupacionales, para considerar los subgrupos sensibles (p. ej., niños, ancianos) u otras incertidumbres. Como alternativa a la adopción de algunos HGV, como las RfC del IRIS de la EPA de los EE. UU., sin ajuste, se pueden desarrollar HGV provisionales mediante la aplicación de los UF de la OEHHA al POD subyacente (como se analiza en el proceso 2 de la Figura 1).

Ajuste para la Extrapolación de Vía a Vía

Cuando el HGV clasificado más alto es para una vía de exposición distinta a la inhalación, se puede realizar una extrapolación de vía a vía. Por ejemplo, si una sustancia química tiene una

RfD de la EPA de EE. UU. para efectos sistémicos (no los efectos de portal de entrada), puede ser posible utilizar la extrapolación de vía a vía para estimar un HGV de inhalación provisional.

Para extrapolar las exposiciones orales a las exposiciones por inhalación, deben realizarse ajustes toxicocinéticos que tengan en cuenta la disposición del tracto respiratorio, la absorción, la eliminación y el metabolismo. Sin embargo, cuando un análisis completo excede del alcance de la evaluación, se puede realizar un ajuste de vía a vía al nivel de detección. La absorción por la vía oral y por inhalación puede extraerse de la bibliografía o suponerse que es del 100% (según corresponda). En las extrapolaciones de vía a vía más simples, se asume que la dosis administrada al órgano objetivo es la misma para las exposiciones por vía oral y por inhalación. Con esta presunción, se puede realizar una extrapolación de vía a vía mediante la siguiente ecuación:

$$POD_{inhalación} = POD_{oral} \times \frac{\text{Peso corporal}}{\text{Inhalación de aire}}$$

¿Dónde?:

POD_{oral} es el POD que fue la base de la RfD oral (mg/kg/día)

BW es el peso corporal de un adulto (70 kg)

Inhalación de aire es la inhalación de aire estándar de un adulto (20 m³/día)

Ajuste de Valores Ocupacionales

Cuando el HGV seleccionado es un valor ocupacional, como los TLV de la ACGIH, se pueden aplicar un ajuste para la duración de la exposición y los UF para alinearse con la evaluación de riesgos. Los HGV ocupacionales están previstos para brindar protección durante la jornada laboral más que en condiciones de exposición continua. El HGV ocupacional se puede ajustar para la duración de la exposición y la frecuencia respiratoria utilizando la ecuación de abajo. Estos ajustes suponen una inhalación de aire ocupacional de 10 m³/día, una inhalación de aire de la población general de 20 m³/día y una semana laboral de cinco días (OEHHA 2008):

$$HGV \left(\frac{mg}{m^3} \right) = \frac{\text{Valor ocupacional} \left(\frac{mg}{m^3} \right) \times 10 \left(\frac{m^3}{día} \right) \times 5 \left(\frac{días}{semana} \right)}{20 \left(\frac{m^3}{día} \right) \times 7 \left(\frac{días}{semana} \right)}$$

Los HGV ocupacionales están destinados a proteger a la población trabajadora, que se considera una población más sana en comparación con la población en general, y se derivan utilizando factores de incertidumbre mínimos (si hubiere). Por lo tanto, en el caso de que se seleccione un TWA de 8 horas de la ACGIH del TLV, se puede ajustar en 300 si el POD subyacente se basó en un estudio en humanos, y en 3,000 si se basó en un estudio en animales. Este factor está compuesto por el UF entre especies predeterminado de la OEHHA de 30 para proteger poblaciones sensibles, un UF entre especies de 10 si se basa en un estudio con animales, y un

10 restante para considerar otras posibles incertidumbres, como la duración del estudio, la deficiencia de la base de datos y el potencial de susceptibilidad adicional de los niños.

Ajuste para la Exposición Subcrónica a Crónica

Los HGV previstos para una duración de exposición subcrónica se ajustarán mediante un factor de incertidumbre subcrónica (UF_S) para considerar los efectos potencialmente mayores de una exposición continua de por vida en comparación con una exposición subcrónica. En las pautas de la OEHHA, se recomienda un ajuste basado en la duración del estudio crítico ($UF_S = 1$ para duraciones del estudio de $>12\%$ de la vida estimada; $UF_S = \sqrt{10}$ para duraciones del estudio en un 8-12% de la vida estimada; $UF_S = 10$ para duraciones del estudio de $<8\%$ de la vida estimada) (OEHHA 2008).

Proceso 2: Desarrollo de un HGV Provisional Basado en el POD de un HGV Existente

Si el único HGV disponible requiere un mayor refinamiento, puede ser apropiado utilizar el punto de partida (POD) de ese valor y ajustarlo con los UF según la guía de REL de la OEHHA (OEHHA 2008). Los tipos de UF que se pueden usar se enumeran a continuación (hay más detalles disponibles en el Apéndice 2 y la guía de REL):

- 1) UF_L : UF del nivel de efecto adverso observado más bajo (*lowest observed adverse effect level*, LOAEL) (ajustes para la falta de nivel de efecto adverso no observado en un estudio [*no observed adverse effect level*, NOAEL])
- 2) UF_S : UF subcrónico (se ajusta para la duración de la exposición en la derivación de un REL crónico; no se aplica a los REL agudos)
- 3) UF_{A-k} : Componente toxicocinético de UF entre especies
- 4) UF_{A-d} : Componente toxicodinámico de UF entre especies
- 5) UF_{H-k} : Componente toxicocinético de UF entre especies
- 6) UF_{H-d} : Componente toxicodinámico de UF entre especies
- 7) UF_D : Factor de deficiencia de la base de datos

Proceso 3: Selección de HGV Sustituto Utilizando Análogos Estructurales

La presunción básica que existe cuando se utilizan sustitutos estructurales es que la estructura de una sustancia química imparte propiedades que se relacionan con la actividad de la sustancia química. Las relaciones entre la estructura y la actividad se han utilizado durante mucho tiempo en la evaluación de riesgos y se basan en la observación de que las sustancias químicas estructuralmente similares suelen compartir metabolitos estructuralmente similares, actúan en los mismos sitios objetivo y a través de los mismos modos de acción y, por lo tanto, exhiben una toxicidad similar. En esta metodología, cuando no se dispone de un HGV apropiado, se pueden identificar los análogos estructurales de una sustancia química y se pueden considerar los HGV correspondientes.

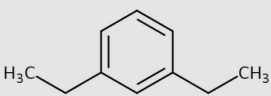
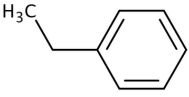
Los análogos estructurales de las sustancias químicas se pueden identificar utilizando puntuaciones o estadísticas de similitud, como la clasificación de Tanimoto. Los puntajes de similitud de Tanimoto de la sustancia química objetivo se pueden obtener mediante un software disponible públicamente (p. ej., CompTox Chemistry Dashboard de la EPA de EE. UU., EPA de EE. UU. 2020c), que también puede identificar conjuntos de compuestos estructuralmente similares en función de los puntajes.

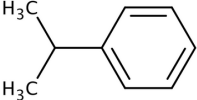
El análogo con el puntaje de similitud más alto y uno o más HGV de las fuentes clasificadas (Tabla 4) podría seleccionarse como el sustituto. El HGV con puntaje más alto para este sustituto puede seleccionarse y ajustarse según la Tabla 4.

Ejemplo de Enfoque Sustituto Estructural

El *m*-dietilbenceno no tiene un HGV existente adecuado; por lo tanto, se puede utilizar un enfoque sustituto estructural para identificar un HGV sustituto. La metodología de identificación de análogos (*Analog Identification Methodology, AIM*) de la EPA de EE. UU. y Chemistry Dashboard de la EPA de EE. UU. identificaron los análogos estructurales 51 y 306 de *m*-dietilbenceno, respectivamente (EPA de EE. UU. 2012, 2020d). Los análogos estructurales con un HGV de la Tabla 4 (excluida la ACGIH) se muestran a continuación. Se seleccionó etilbenceno como sustituto estructural porque tenía el puntaje de similitud más alto y un HGV crónico clasificado existente de la Tabla 4. En este ejemplo, el REL crónico de la OEHHA de 2 mg/m³ se seleccionaría como el HGV provisional más apropiado para el *m*-dietilbenceno.

Tabla 5. Análogos Estructurales del *m*-Dietilbenceno y los HGV Crónicos Clasificados Existentes Correspondientes.

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	PHG de la OEHHA
					1	RfC en el IRIS de la EPA de EE. UU.
					0.26	MRL crónicos de la ATSDR
					9	RfC provisionales subcrónicas a partir del PPRTV

Sustancia Química	CAS	Estructura	Puntaje de Similitud*	Software para la Identificación de Análogos	HGV Crónico (mg/m ³)	Fuente
						de la EPA de EE. UU.
					1.9	ReV crónico de la TCEQ
					0.1 mg/kg /día	RfD en el IRIS de la EPA de EE. UU.
Isopropilbenceno (cumeno)	98-82-8		0.88	CompTox Chemistry Dashboard de la EPA de EE. UU.	0.4	RfC en el IRIS de la EPA de EE. UU.
					0.1 mg/kg/día	RfD en el IRIS de la EPA de EE. UU.

* El puntaje de similitud del CompTox Chemistry Dashboard de la EPA de EE. UU. en comparación con el *m*-diethylbenceno. (ATSDR 2020; TCEQ 2019; EPA de EE. UU. 2009, 2012, 2020d, e)

Conclusiones

Los HGV pueden desarrollarse a través de una serie de enfoques que varían en cuanto a tiempo y recursos y, por lo tanto, en cuanto a su nivel de refinamiento. El nivel de refinamiento y confianza en el HGV debe coincidir con el contexto en el que se utilizará el HGV. La adopción o el ajuste de HGV existentes para producir HGV provisionales son adecuados para evaluaciones de riesgos a nivel de detección, mientras que los procesos más refinados, tales como el proceso de desarrollo de REL de la OEHHA, son adecuados para contextos de toma de decisiones y gestión de riesgos. Los HGV que pueden adoptarse o ajustarse están disponibles a partir de muchas fuentes, que pueden evaluarse y clasificarse utilizando criterios como los que se señalan en este documento. En ausencia de un HGV, es posible utilizar un enfoque sustituto en el que se emplee un HGV para un análogo estructural. Estos enfoques buscan maximizar el universo químico que puede evaluarse en una evaluación de riesgos. El desarrollo futuro de los HGV puede incorporar enfoques adicionales, tales como el uso de nuevas metodologías de enfoque (NAMS; p. ej., sistemas de cultivo celular, órgano en un chip) o el enfoque de equivalencia tóxica (*toxic equivalency*, TEQ).

Referencias

Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH). 2015. Manual de Operaciones de los Valores Límite del Umbral para el Comité de Sustancias Químicas. <https://www.acgih.org/tlv-bei-guidelines/policies-procedures-presentations/tlv-bei-committee-operations-manuals> [consultado el 9 de septiembre de 2020].

Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH). 2020. Introducción a los TVL(R) de Sustancias Químicas. <https://www.acgih.org/tlv-bei-guidelines/tlv-chemical-substances-introduction> [consultado el 9 de septiembre de 2020].

Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales del Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH). s/d. Publicaciones. https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/search?action=1&Product_categories_Checkboxes=6 [consultado el 14 de septiembre de 2020].

Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, ATSDR). 2018. Niveles de Riesgo Mínimos (MRL). <https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/index.html> [página revisada por última vez el 4 de junio de 2018; consultado el 24 de agosto de 2020].

Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, ATSDR). 2020. Lista de niveles de Riesgo Mínimos (MRL). <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlolist.asp> [página revisada por última vez el 10 de agosto de 2020; consultado el 2 de septiembre de 2020].

Código de Regulaciones de California. Título 27. Protección Ambiental. División 4. Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California. Capítulo 1. Ley de Agua Limpia y Cumplimiento de Sustancias Tóxicas de 1986. Artículo 8. Niveles de Efectos No Observables §25801-§25803, §25821. [https://govt.westlaw.com/calregs/Browse/Home/California/CaliforniaCodeofRegulations?guid=I51672540D45011DEA95CA4428EC25FA0&originationContext=documenttoc&transitionType=Default&contextData=\(sc.Default\)&bhcp=1](https://govt.westlaw.com/calregs/Browse/Home/California/CaliforniaCodeofRegulations?guid=I51672540D45011DEA95CA4428EC25FA0&originationContext=documenttoc&transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&bhcp=1) [consultado el 11 de septiembre de 2020].

Código de Salud y Seguridad de California §901 https://oehha.ca.gov/media/health_saf_code_ssss_900-901.pdf [consultado el 24 de agosto de 2020].

Código de Seguridad y Salud de California, División 26. Recursos del Aire [39000-44474]. Parte 6. Información y Evaluación de “Puntos Calientes” de Contaminantes Tóxicos del Aire [44300 - 44394]. Capítulo 4. Evaluación de Riesgos [44360 - 44366] http://leginfo.legislature.ca.gov/faces/codes_displayText.xhtml?lawCode=HSC&division=26.&title=&part=6.&chapter=4.&article= [consultado el 11 de septiembre de 2020].

Código de Seguridad y Salud de California, División 37. Reglamentación de Protección Ambiental [57000-57020]

http://leginfo.legislature.ca.gov/faces/codes_displaySection.xhtml?lawCode=HSC§ionNum=57003 [consultado el 24 de agosto de 2020].

Ley de Agua Limpia de California. 1996. Código de Salud y Seguridad, Sección 116365.

https://leginfo.legislature.ca.gov/faces/codes_displaySection.xhtml?lawCode=HSC§ionNum=116365 [consultado el 16 de agosto de 2020].

Chou C, Holler J, De Rosa C. 1998. Minimal Risk Levels (MRLs) for Hazardous Substances. *Technol Environ Toxicol & Occup Med* 7(1):1-24.

Grupo de trabajo de idoneidad del ECOS del DoD. 2007. Identificación y Selección de Valores/Criterios de Toxicidad para CERCLA y Evaluaciones de Riesgos de Sitios de Desechos Peligrosos en Ausencia de Valores del IRIS. <https://www.ecos.org/documents/risk-assessment-identification-and-selection-of-toxicity-valuescriteria-for-cercla-and-hazardous-waste-site-risk-assessments-in-the-absence-of-iris-values/> [consultado el 26 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2001. Propuesta 65. Proceso para Desarrollar Números de Puerto Seguro. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/2001safeharborprocess.pdf> [consultado el 26 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2008. Documento de Soporte Técnico para la Derivación de Niveles de Exposición de Referencia No Cancerosos. <https://oehha.ca.gov/air/crn/draft-technical-support-document-noncancer-risk-assessment-jul-2008> [consultado el 16 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2009. Documento de Respaldo Técnico para los Factores de Potenciación del Cáncer: Metodologías para la Derivación, Lista de Valores Disponibles y Ajustes para Permitir Exposiciones en Etapas Tempranas de la Vida. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/tsdcancerpotency.pdf> [consultado el 2 de septiembre de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2010. Evaluación de Riesgos para Sitios Escolares: Dosis de Referencia Específicas para Niños (chRDs). <https://oehha.ca.gov/risk-assessment/general-info/risk-assessment-school-sites-child-specific-reference-doses-chrds> [consultado el 24 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2020a. Bases de Datos de Sustancias Químicas. <https://oehha.ca.gov/node/11208> [consultado el 16 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2020b. Aire. <https://oehha.ca.gov/air> [consultado el 16 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2020c. Objetivos de Salud Pública (PHG). <https://oehha.ca.gov/water/public-health-goals-phgs> [consultado el 16 de agosto de 2020].

Oficina de Evaluación de Riesgos a la Salud Ambiental de California (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*, OEHHA). 2020d. La Lista de la Propuesta 65. <https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list> [consultado el 11 de septiembre de 2020].

Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental (*Texas Commission on Environmental Quality*, TCEQ). 2015. Pautas de la TCEQ para Desarrollar Factores de Toxicidad. https://www.tceq.texas.gov/assets/public/comm_exec/pubs/rg/rg-442.pdf [consultado el 26 de agosto de 2020].

Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental (*Texas Commission on Environmental Quality*, TCEQ). 2019. Informe Resumido de Tox-ESL, Generado a Partir de TAMIS012. TCEQ. <https://www17.tceq.texas.gov/tamis/index.cfm> [consultado el 24 de octubre de 2019].

Comisión de Texas sobre la Calidad Ambiental (*Texas Commission on Environmental Quality*, TCEQ). 2020. Bienvenido a la Interfaz Web del Sistema de Información de Monitoreo del Aire de Texas (TAMIS). <https://www17.tceq.texas.gov/tamis/index.cfm?fuseaction=home.welcome> [consultado el 26 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 1990. Métodos Provisionales para el Desarrollo de Dosis de Referencia por Inhalación (EPA de EE. UU., 1990, EPA/600/8-88/066F, NTIS PB90-145723). <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi?Dockey=30001HFD.PDF> [consultado el 31 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 1994. Métodos para la Derivación de Concentraciones de Referencia por Inhalación y Aplicación de Dosimetría por Inhalación. EPA/600/8-90/066F. Octubre de 1994. https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/rfc_methodology.pdf [consultado el 21 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 1997. Actualizaciones del Año Fiscal 1997 de las Tablas Resumidas de la Evaluación de los Efectos en la Salud. EPA-540-R-97 036, PB97-921199, Julio 1997. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=2877> [consultado el 24 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2002. Una Revisión de los Procesos de Dosis de Referencia y Concentración de Referencia. EPA/630/P-02/002F <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf> [consultado el 21 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2009. Valores de Toxicidad Provisionales Revisados por Expertos para el Etilbenceno (CASRN 100-41-4). Cincinnati, OH: Superfund Health Risk Technical Support Center, National Center for Environmental Assessment, EPA de EE. UU.
<https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Ethylbenzene.pdf> [consultado el 14 de agosto de 2020]

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2011. Glosario del Sistema Integrado de Información de Riesgos (IRIS).
https://ofmpub.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/searchandretrieve/glossariesandkeywords/search.do?details=&glossaryName=IRIS%20Glossary#formTop [consultado el 2 de septiembre de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2012. Motor de Metodología de Identificación de Análogos (AIM).
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/analog-identification-methodology-aim-tool> [consultado el 17 de abril de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2020a. Valores de Toxicidad Provisionales Revisados por Expertos (PPRTV).
<https://www.epa.gov/pprtv> [página revisada por última vez el 20 de agosto de 2020; consultado el 21 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2020b. Información Básica sobre los Valores de Toxicidad Provisionales Revisados por Expertos (PPRTV). <https://www.epa.gov/pprtv/basic-information-about-provisional-peer-reviewed-toxicity-values-pprtvs> [consultado el 21 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2020c. Información Básica sobre el Sistema Integrado de Información de Riesgos. <https://www.epa.gov/iris/basic-information-about-integrated-risk-information-system> [consultado el 21 de agosto de 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2020d. Comptox Chemistry Dashboard.
<https://comptox.epa.gov/dashboard> [consultado en 2020].

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*, EPA de EE. UU.). 2020e. Sistema Integrado de Información de Riesgos.
<https://www.epa.gov/iris> [consultado el 21 de agosto de 2020].

Apéndice 1

Tabla 6. Ejemplo de Jerarquía para la Selección de HGV de Inhalación Agudos No Cancerosos.

Clasificación	Fuente	Descripción	Evaluación/ajuste	Sitio web
1	OEHHA	REL agudos	N/C	https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary
2	ATSDR	MRL de inhalación agudos	Extrapolación de tiempo a 1 hora (según corresponda)	https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp
3	TCEQ	ReV agudos	N/C	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/esl/guidelines/about ; https://www17.tceq.texas.gov/tamis/index.cfm?fuseaction=home.welcome
4	OEHHA	MADL (basado en la toxicidad para el desarrollo)	Extrapolación de vía a vía (según corresponda)	https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list
5	ACGIH	Límite de exposición a corto plazo (<i>short-term exposure limit</i> , STEL)	Ajuste para exposición de 1 hora: Factor de ajuste de 300 si se basa en un estudio en humanos; 3,000 si se basa en un estudio en animales.	https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/2018-tlvs-and-beis (no disponible abiertamente)

Tabla 7. Jerarquía para los Valores de Potenciación del Cáncer por Inhalación.

Clasificación	Fuente	Descripción	Sitio web
1	OEHHA	IUR o CSF (programa de Puntos Calientes, Prop. 65 Nivel de Exposición No Significativo, o PHG para criterio de valoración canceroso basado en un estudio de inhalación)	https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary
2	EPA de EE. UU.	IUR DEL IRIS	https://www.epa.gov/iris
3	EPA de EE. UU.	IUR DEL PPRTV	https://www.epa.gov/pprtv/provisional-peer-reviewed-toxicity-values-pprtvs-assessments
4	OEHHA	PHG (criterio de valoración canceroso derivado de un estudio que no es de inhalación)	https://oehha.ca.gov/water/public-health-goals-phgs
5	EPA de EE. UU.	IUR a partir de las HEAST o factor de pendiente de inhalación	https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?id=2877

Apéndice 2

Desarrollo de un HGV Provisional Basado en el POD de un HGV Existente

Si no se identifica un HGV clasificado (Tabla 4), se pueden utilizar fuentes de datos adicionales como punto de partida para el desarrollo de un HGV provisional a nivel de detección. Se deberá evaluar la calidad del HGV y documentar el POD subyacente. Los tipos de UF que se pueden usar se enumeran a continuación (hay más detalles disponibles en la guía de REL) (OEHHA 2008).

- UF_L : UF del nivel de efecto adverso observado más bajo (*lowest observed adverse effect level*, LOAEL) (ajustes para la falta de nivel de efecto adverso no observado en un estudio [*no observed adverse effect level*, NOAEL])
- UF_S : UF subcrónico (se ajusta para la duración de la exposición en la derivación de un REL crónico; no se aplica a los REL agudos)
- UF_{A-k} : Componente toxicocinético de UF entre especies
- UF_{A-d} : Componente toxicodinámico de UF entre especies
- UF_{H-k} : Componente toxicocinético de UF entre especies
- UF_{H-d} : Componente toxicodinámico de UF entre especies
- UF_D : Factor de deficiencia de la base de datos

Selección del Factor de Incertidumbre del LOAEL (UF_L)

La guía de REL de la OEHHA (OEHHA 2008) proporciona los siguientes valores predeterminados para el factor de incertidumbre del LOAEL (UF_L):

- $UF_L = 1$ si se utiliza el NOAEL o el valor de referencia (se aplica a REL agudos, de 8 horas y crónicos)
- $UF_L = 6$ si se utiliza el LOAEL para un efecto más leve (se aplica a REL agudos)
- $UF_L = 10$ si se utiliza el LOAEL para un efecto severo (se aplica a REL agudos)
- $UF_L = 10$ si se utiliza el LOAEL para cualquier efecto (se aplica a REL de 8 horas y crónicos)

Por ejemplo, si el POD para un HGV agudo es un LOAEL para irritación ocular, se puede usar un UF_L de 6 si la irritación es leve y se observa en una fracción de los sujetos, mientras que se puede usar un UF_L de 10 si la irritación es severa y/o se observa en todos los sujetos.

Selección del Componente Toxicocinético del UF Entre Especies (UF_{H-k})

La OEHHA aplica un valor de UF_{H-k} de 10 por defecto para los gases que actúan de forma sistémica y para las partículas que implican una exposición sistémica por la disolución y absorción en el pulmón o por el tracto gastrointestinal (OEHHA 2008). Los gases que actúan únicamente en el portal de entrada (es decir, el pulmón o el tracto respiratorio superior para las sustancias tóxicas inhaladas) sin involucrar la activación metabólica u otros procesos cinéticos complejos usan un UF_{H-k} de $\sqrt{10}$ (OEHHA 2008).

Selección del Componente Toxicodinámico del UF Entre Especies (UFH-d)

El UF_{H-d} es el componente toxicodinámico del UF entre especies y está destinado a explicar la variabilidad humana en la acción toxicodinámica de un compuesto. La edad es un factor que contribuye a la variabilidad farmacodinámica, ya que los niveles (y funciones) de los receptores cambian durante el curso del desarrollo (OEHHA 2008). La OEHHA usa un valor predeterminado de $\sqrt{10}$ para UF_{H-d}; sin embargo, para ciertos criterios de valoración, existe evidencia de que las diferencias entre bebés o niños y adultos pueden ser mayores. Estos criterios de valoración incluyen la neurotoxicidad y el causante o el agravamiento del asma. Se puede usar un valor de 10 para UF_{H-d} si se cumple una o más de las siguientes condiciones:

- 1) La neurotoxicidad fue el criterio de valoración crítico.
- 2) La neurotoxicidad y el criterio de valoración crítico ocurren en concentraciones de exposición similares.
- 3) El compuesto induce o agrava el asma.
- 4) Se puede anticipar que los efectos observados en torno al POD (criterios de valoración críticos o no críticos) afectarán a los niños de manera diferente (p. ej., desarrollo óseo alterado).

Tabla 8. Ejemplo de Selección de UF Según la Metodología de REL de la OEHHA.

UF	Valor	Explicación
UF _L	1	NOAEL utilizado.
UF _S	1	Duración del estudio de $\geq 12\%$ de la vida estimada.
UF _{A-k}	2	Diferencias toxicocinéticas residuales en el estudio de especies no primates utilizando el enfoque de concentraciones equivalentes humanas (<i>human equivalent concentrations</i> , HEC).
UF _{A-d}	$\sqrt{10}$	Estudio no destinado a primates sin ajuste de diferencia toxicodinámica entre especies.
UF _{H-k}	10	Tener en cuenta la diversidad, incluidos los bebés y los niños, sin ajuste para la variabilidad cinética humana.
UF _{H-d}	10	Presunta susceptibilidad adicional de los niños (el criterio de valoración crítico es la neurotoxicidad).
UF _D	$\sqrt{10}$	Tener en cuenta las deficiencias sustanciales de datos, específicamente la falta de un estudio de toxicidad para el desarrollo.
UF acumulado	2000	