La salud es de todos

MinSalud

Guía de Evaluación de Riesgos

de Carcinogenicidad para Plaguicidas

Instituto Nacional de Salud

Guía de Evaluación de Riesgos de Carcinogenicidad para Plaguicidas

Grupo de Evaluación de Riesgos en
Inocuidad de Alimentos ERIA y Plaguicidas

Instituto Nacional de Salud
Ministerio de Salud y Protección Social
República de Colombia

Bogotá D.C. 2020

Guía de Evaluación de Riesgos de Carcinogenicidad para Plaguicidas

Instituto Nacional de Salud (INS). Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas.

Bogotá D.C. 2020
ISSN: 2422-0965

Para citar: Instituto Nacional de Salud; Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos y Plaguicidas (ERIA). Guía de Evaluación de Riesgos de Carcinogenicidad para Plaguicidas. Bogotá, D.C., Colombia. 2020.

Todos los derechos reservados. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos autoriza la reproducción y difusión del material contenido en esta publicación para fines educativos y otros fines NO comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, especificando claramente la fuente. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos prohíbe la reproducción del material contenido en esta publicación para venta, reventa u otros fines comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Estas solicitudes deben dirigirse al Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas.

Para solicitudes y comentarios comuníquese a: Avenida calle 26 No 51-20, Bloque B Of. 210 o al correo electrónico eria@ins.gov.co; ERIA 2020

Todos los derechos reservados ©

Colombia 2020

Martha Lucía Ospina Martínez
Directora General Instituto Nacional de Salud

Franklyn Edwin Prieto Alvarado
Director de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública

Hernán Quijada Bonilla
Subdirector de Análisis de Riesgo y Respuesta Inmediata

Diana Walteros Acero
Subdirectora de Prevención Vigilancia y Control en Salud Pública

Iván Camilo Sánchez Barrera
Coordinador Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas

Grupo de Comunicación del Riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Fernando Ruiz Gómez
Ministro de Salud y Protección Social

María Andrea Godoy Casadiego
Viceministra de Protección Social

Luis Alexander Moscoso Osorio
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Claudia Milena Cuellar Segura
Dirección de Promoción y Prevención

Julián Fernández Niño
Dirección de Epidemiología y Demografía

La salud es de todos
MinSalud

Grupo de redacción

Karla Mabel CÁRDENAS LIZARAZO
Médica Cirujana
Magíster en Toxicología

Marlib Paloma SÁNCHEZ TORRES
Médica Cirujana
Magíster en Toxicología

Edna Margarita SÁNCHEZ LEÓN
Médica Cirujana
Magíster en Toxicología
Esp. Epidemiología Clínica

Diana RÍOS DÍAZ
Bacterióloga y Laboratorista Clínica
Magíster en Toxicología

Ariadna Lorena RODRÍGUEZ VARGAS
Médica Cirujana
Magíster en Toxicología
Candidata a Doctora en Bioquímica

Consultor Internacional

Samuel M. COHEN
MD, PhD Universidad de Wisconsin
Patología y Anatomía Clínica Hospital St. Vincent, Massachusetts
Profesor Asociado de Patología U. de Massachusetts
Profesor de Patología y Microbiología U. de Nebraska

REVISORES CIENTÍFICOS

Internacionales

Rita Schoeny
PhD en Microbiología U. de Cincinnati
Profesora Asistente de Salud Ambiental U. de Cincinnati
Oficina de Políticas Científicas US EPA
Oficina de Investigación y Desarrollo US EPA
Consultora Senior en Evaluación de Riesgo

Nacionales

Ivan Camilo Sánchez Barrera
Ingeniero Químico
Especialista y Magister en Ciencia y Tecnología de Alimentos

ANDI Cámara Procultivos
con el apoyo de
CropLife Latin America

ASINFAR - AGRO

Contenido

Contenido 9

1. Introducción 13

2. Alcance 14

2.1. Ámbito de Aplicación 14

3. Objetivo 15

4. Normatividad Aplicable 16

5. Identificación y Caracterización del Peligro 17

5.1. Características Claves 18

5.1.1. Modo de Acción (MOA) 18

5.1.2. Narrativa del peso de la Evidencia 18

5.2. Análisis de los Datos Relacionados con el Tumor 19

5.2.1. Datos en Humanos 20

5.2.2. Datos en Animales 23

5.3. Análisis de Otros Datos Claves 30

5.3.1. Propiedades Físico Químicas 30

5.3.2. Relación Estructura Actividad (SARs) 31

5.3.3. Metabolismo Comparativo y Toxicocinética 32

5.3.4. Hallazgos Toxicológicos y Clínicos 33

5.3.5. Eventos Relevantes al Modo de Acción Carcinogénica 33

5.4. Modo de Acción MOA- Consideraciones Generales y Marco para Análisis 34

5.4.1. Evaluación del Modo de Acción Hipotetizado 36

5.4.2. Marco para el Análisis del MOA carcinogénico 36

5.4.3. Relevancia del MOA en Humanos 38

5.5. Narrativa del Peso de la Evidencia 44

5.5.1. Carcinogénico para Humanos 48

5.5.2. Probable de ser carcinogénico en humanos 48

5.5.3. Evidencia sugestiva de potencial carcinogénico 49

5.5.4. Información inadecuada para evaluar el potencial carcinogénico 49

5.5.5. No es probable que sea carcinogénico para humanos 50

5.6. Conclusión de la Caracterización del Peligro 50

6. Evaluación dosis – Respuesta 52

6.1. Paso 1: Análisis en el Rango de Observación 52

6.1.1. Análisis de Dosis 55

6.1.2. Uso de Estudios Epidemiológicos para Determinar un POD 58

6.1.3. Modelos Toxicodinámicos con Base Biológica 59

6.1.4. Modelamiento Empírico (“ajuste de curvas”) 60

6.1.5. Factores de Potencia Relativos 61

6.1.6. Puntos de Partida (POD) 62

6.1.7. Caracterización del POD: la narrativa del POD 64

6.2. Paso 2: Extrapolación a Bajas Dosis 65

6.2.1. Extrapolación Usando Modelos Toxicodinámicos 65

6.2.2. Modelo Lineal de Extrapolación Usando una Dosis Baja 66

6.2.3. Extrapolación no Lineal a Dosis Bajas 67

6.2.4. Comparación y Combinación de Múltiples Extrapolaciones 68

6.3. Extrapolación en Diferentes Escenarios de Exposición Humana 69

6.4. Extrapolación a Poblaciones Susceptibles y Etapas de la Vida 70

6.5. Incertidumbre 72

6.5.1. Incertidumbre del Modelo 72

6.5.2. Incertidumbre de los Parámetros 73

6.5.3. Variación Humana 73

6.5.4. Evaluación Probabilística de Riesgo 73

6.6. Caracterización Dosis – Respuesta 74

7. Evaluación de la Exposición 76

8. Caracterización del Riesgo 78

9. Abreviaciones 81

10. Referencias Bibliográficas 83

Figuras

Figura 1. Fuente de datos tumorales en humanos 23
Figura 2. Selección de la dosis 25
Figura 3. Fuente de datos tumorales en animales 29
Figura 4. IPCS esquema general para evaluación de la relevancia en humanos del MOA 39
Figura 5. Evaluación del peso de la evidencia 47
Figura 6. Análisis en el Rango de Observación 54
Figura 7. Extrapolación a bajas dosis 66
Figura 8. Extrapolación a poblaciones susceptibles y etapas de la vida 71
Figura 9. Evaluación probabilística del riesgo 74
Figura 10. Evaluación de la exposición 77

1. Introducción

Este documento metodológico surge como respuesta a la Actualización de la Decisión 436 (Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola), donde en el anexo 2, se genera la posibilidad de realizar una evaluación de riesgo de carcinogenicidad para solicitar ante la Autoridad Nacional Competente – ANC que se retire la frase de advertencia de carcinogenicidad.

Hasta el momento, todas las formulaciones de plaguicidas químicos de uso agrícola (PQUA) que contienen ingredientes activos clasificados como probables o posibles cancerígenos por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer - IARC, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos - US EPA o por la Unión Europea, deben llevar las frases: "*Cuidado, evite el contacto, PROBABLE CARCINÓGENO*" ó "*Cuidado, evite el contacto, POSIBLE CARCINÓGENO*" según sea el caso. A partir de la presentación de la respectiva evaluación de riesgo sobre el potencial de carcinogenicidad, que será validada por el Instituto Nacional de Salud - INS, se podrá demostrar que no existe un riesgo inaceptable para la salud humana y de acuerdo con la evaluación caso a caso se podrán retirar de los productos estas frases de advertencia, pasando de un enfoque de peligro a una aproximación de riesgo.

La propuesta de esta guía de basa en la metodología EPA vigente Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (US EPA 2005), aplicada al contexto y necesidades del país. Adicionalmente, se recopilan otros documentos para la evaluación de riesgo, así como guías internacionalmente aceptadas de investigación, que le permitirán al solicitante completar la información bajo los parámetros de calidad necesarios.

El Instituto Nacional de Salud - INS, dentro de los criterios de evaluación, tendrá en cuenta la calidad de la información aportada, el peso de la evidencia y las conclusiones científicamente probadas, además, podrá solicitar información o requisitos adicionales si así lo considera. El INS velará por responder a las demandas del mercado, pero teniendo como objeto principal la protección de la salud humana, esto será determinante en los casos en que exista ausencia de información crítica o se presenten dudas frente a los hallazgos presentados para el uso y manejo de PQUA.

2. Alcance

2.1. Ámbito de Aplicación

De acuerdo con la Decisión 804 de la Comunidad Andina de Naciones- CAN y el Manual Técnico Andino en su versión vigente, esta guía está dirigida a los ingredientes activos e ingredientes aditivos de los Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola - PQUA, que se encuentren catalogados como probables o posibles cancerígenos para humanos por la IARC (grupos 2A y 2B), la US EPA (grupo B y C) o la Unión Europea (1B y 2), cuando bajo las condiciones de uso se demuestre que no existe un escenario de riesgo y se solicite ante la ANC retirar la frase de advertencia de carcinogenicidad de la etiqueta del producto. Las sustancias serán evaluadas bajo el enfoque caso a caso, de manera individual y no como mezcla.

Se excluyen las sustancias catalogadas como carcinógenos comprobados para humanos (grupos 1 de la IARC, A de la US EPA y 1 de la Unión Europea).

RESULTADO			CRITERIO	FRASE DE ADVERTENCIA PARA LA ETIQUETA
IARC	EPA	Unión Europea		
Grupo 1	Grupo A	1 1A	Inaceptable	
Grupo 2A	Grupo B - probable	1B - presunto	Aceptable	**Cuidado, evite el contacto, PROBABLE CARCINÓGENO**
Grupo 2B	Grupo C o evidencia sugestiva	2 - sospechoso	Aceptable	**Cuidado, evite el contacto, POSIBLE CARCINÓGENO**
Grupo 3	Grupo D	-	Aceptable	
-	Grupo E	-	Aceptable	

Se excluyen, además, los siguientes plaguicidas utilizados en el país que son evaluados bajo el Decreto 1843 de 1991 a los que se les emite un Concepto Toxicológico:

- Plaguicidas químicos de uso doméstico, pecuario y salud pública
- Coadyuvantes
- Agentes de control biológico
- Bioinsumos

3. Objetivo

El propósito de esta guía metodológica es establecer el procedimiento y los requisitos, para realizar una evaluación de riesgo de carcinogenicidad para plaguicidas, requisitos que deben cumplir los solicitantes que registran un PQUA para uso en el país y que soliciten retirar la frase de advertencia sobre el riesgo de carcinogenicidad de la etiqueta, siempre y cuando el resultado de la evaluación de riesgo no evidencie un escenario de riesgo. Se busca además, seguir los parámetros internacionales teniendo como guía la metodología vigente publicada por la US EPA - Guidelines for Carcinogen Risk Assessment.

4. Normatividad Aplicable

Decisión 804 de la Comunidad Andina mediante la que se modifica la Decisión 436 de la Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola y se encarga en su Disposición Tercera a un Grupo de Trabajo de Alto Nivel GTAN para la revisión y actualización del Manual Técnico Andino, además se acogen las recomendaciones del Sistema Globalmente Armonizado SGA y se inicia el cambio de enfoque de peligro a riesgo en la clasificación de PQUA (CAN, 2015).

Decisión 436, artículo 70, mediante la cual la Secretaría General de la Comunidad Andina debe adoptar el Manual Técnico Andino para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola (CAN, 1998) y sus modificatorias.

Resolución 2075 de la Comunidad Andina, mediante la cual se adopta el Manual Técnico Andino MTA para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola para su aplicación en los Países Miembros, y que en su sección 3 establece los requisitos que deben cumplir las etiquetas y en el anexo 2 se indican los criterios de carcinogénesis y mutagénesis (CAN, 2019).

5. Identificación y Caracterización del Peligro

La identificación y caracterización del peligro tienen como propósito revisar y evaluar los datos disponibles para responder a las siguientes preguntas:

1. ¿La sustancia representa un peligro carcinogénico para los seres humanos?
2. ¿Bajo qué circunstancia un peligro identificado puede ser expresado?

Para lograr este objetivo, el punto inicial de la evaluación de riesgo es el análisis crítico de toda la información disponible y relevante para evaluar el riesgo de carcinogenicidad, a partir de este análisis se determina la necesidad de usar opciones por defecto *"default options"* para abordar la incertidumbre y la ausencia de información crítica (US EPA, 2005). Sin embargo, la información que se considera más apropiada para identificar el riesgo de carcinogenicidad es la evidencia proveniente de estudios epidemiológicos metodológicamente bien desarrollados y cuando esta no es suficiente, la identificación del peligro se basa también en los datos de carcinogenicidad provenientes de estudios en animales (COC, 2018).

La identificación y caracterización del peligro involucran el análisis crítico de una gran variedad de datos, como se mencionó anteriormente, que pueden ir desde observaciones de la respuesta tumoral, hasta el análisis de la relación estructura – actividad (SARs), el propósito del análisis crítico de la información no es reunir información, es evaluar el conjunto de los datos como un todo y establecer la relevancia biológica para efectos carcinogénicos y para el modo de acción (MOA) de la sustancia, así como determinar las implicaciones que esto pueda tener en la caracterización del peligro y en la evaluación dosis – respuesta.

Las conclusiones de este análisis de la información se extraen de la evaluación del peso de la evidencia, que tiene en cuenta principalmente la fuerza y la coherencia de las inferencias realizadas a partir de la información disponible: datos sobre el tumor en humanos y en animales, información de las propiedades de la sustancia y de los efectos que se relacionen con el potencial carcinogénico. Para realizar la evaluación del peso de la evidencia se pude consultar la guía elaborada por EFSA (EFSA, 2017).

En esta primera etapa de la evaluación de riesgo se debe abordar como se usa la información para evaluar los potenciales modos de acción y se debe realizar una evaluación del peso de la evidencia.

Al finalizar esta etapa deben quedar totalmente determinadas las características fisicoquímicas y los efectos de la molécula asociados al peligro, además se deben haber establecido los parámetros para el análisis de los datos provenientes de: investigaciones epidemiológicas y estudios en animales evaluados de manera crítica, teniendo en cuenta el peso de la evidencia y el análisis estadístico.

La presentación de los resultados de la identificación y caracterización del peligro debe incluir:

- Un resumen de la evaluación de los datos sobre el peligro.
- Las conclusiones con una explicación de las fortalezas y limitaciones.
- Conclusiones sobre el peso de la evidencia del potencial carcinogénico y un resumen de los datos sobre los que se extrajeron las conclusiones.

5.1. Características Claves

5.1.1. Modo de Acción (MOA)

El uso del MOA es uno de los puntos principales de estas guías debido a los avances que se han dado en relación con las causas de inducción del cáncer, se debe justificar científicamente el MOA que subyace al proceso que lleva al desarrollo de cáncer en un sitio determinado en animales y su relevancia en humanos.

En ausencia de información suficiente se tomará la aproximación que se considere sea la mejor para proteger la salud pública, por ejemplo, al realizar la interpretación de los datos toxicológicos y epidemiológicos disponibles, los hallazgos de tumores en animales se considerarán relevantes en humanos y el riesgo de cáncer será asumido como de linealidad a bajas dosis (US EPA, 2005).

5.1.2. Narrativa del peso de la Evidencia

En estas guías se enfatiza la importancia del peso de la evidencia para alcanzar las conclusiones sobre el potencial carcinogénico de una sustancia en humanos, esto se logra a través de un análisis integrativo de todas las líneas de evidencia disponibles: hallazgos sobre el tumor en humanos y en animales de laboratorio, propiedades fisicoquímicas, características biológicas y toxicológicas del agente, SARs, información relacionada con el modo de acción, ensayos *in vivo*, *in vitro* o *in silico* y las condiciones

bajo las que el efecto podría expresarse entre otros. Aunque toda la información mencionada es importante para dilucidar el posible modo de acción y estimar la probabilidad del riesgo de cáncer, los datos provenientes de estudios epidemiológicos se prefieren para realizar la caracterización del peligro y del riesgo de cáncer en humanos (US EPA, 2005).

En la narrativa del peso de la evidencia se debe abarcar:

- La explicación de las clases de evidencia disponibles y cómo se engranan para sacar las conclusiones.
- Puntos más relevantes, fortalezas y limitación de los datos y de las conclusiones.
- Resumen de la información del MOA y plantea el escenario para discutir la aproximación más recomendada para ser utilizada en la evaluación dosis – respuesta.

Finalmente, se recomienda el uso de los siguientes descriptores para expresar las conclusiones relacionadas con el peso de la evidencia del potencial carcinogénico del peligro:

- "*Carcinogénico para humanos".*
- *"Probable de ser carcinogénico para humanos".*
- *"Evidencia sugestiva de potencial carcinogénico".*
- *"Información inadecuada para evaluar el potencial carcinogénico"*
- *"No probable de ser carcinogénico para humanos*".

5.2. Análisis de los Datos Relacionados con el Tumor

En esta sección se analizan los datos provenientes de estudios en humanos y en animales y se describirá si existe una asociación entre la exposición al ingrediente activo o a un análogo estructural y la ocurrencia de tumores, término que hace referencia a la neoplasia maligna o a la combinación de neoplasia maligna y la correspondiente neoplasia benigna. La observación de tumores benignos y su importancia en la evaluación se analizará caso a caso teniendo en cuenta el MOA (US EPA, 2005).

5.2.1. Datos en Humanos

Los datos en humanos provienen de estudios epidemiológicos o de reportes de caso, el objetivo de los estudios epidemiológicos es identificar la distribución del riesgo de cáncer y determinar la medida en la que el riesgo se atribuye de forma causal a una exposición específica a un factor exógeno o endógeno (CDC, 2014). Los estudios epidemiológicos son muy valiosos en la evaluación de riesgo porque proporcionan evidencia directa de la probabilidad de una sustancia de producir cáncer, evitando problemas como: extrapolación inter-especies, exposición relevante para la persona, efectos debido a los estilos de vida. Este tipo de estudios se prefiere sobre los estudios en animales.

Resultados nulos provenientes de estudios epidemiológicos no demuestran la ausencia de efectos carcinogénicos, esto se debe a que los resultados obtenidos pueden generarse a partir de factores como: poder estadístico bajo, diseño metodológico inadecuado, imprecisión en los estimados o factores de confusión.

Por otro lado, los estudios epidemiológicos adecuadamente diseñados y conducidos que reporten resultados nulos, pueden ser de utilidad para definir el límite superior en la estimación de la dosis de preocupación para exposición en humanos, en los casos en que la evidencia en general indique que el agente es un posible cancerígeno. Así mismo, datos provenientes de estos estudios que no muestren resultados positivos, en conjunto con información sobre mecanismos de acción convincente, pueden soportar la conclusión de que las respuestas en animales pueden no predecir el peligro de cáncer en humanos (US EPA, 2005).

5.2.1.1. *Evaluación de la evidencia de carcinogenicidad*

Todos los estudios considerados de calidad aceptable ya sean de resultados positivos o nulos, o incluso los estudios que sugieran efectos protectores para cáncer se deben tomar en cuenta al momento de evaluar la totalidad de la evidencia en humanos. Las conclusiones sobre la evidencia general de carcinogenicidad de los estudios disponibles en humanos deben resumirse junto con una discusión de las incertidumbres y los vacíos de información. Se deben describir claramente las conclusiones relacionadas con el peso de la evidencia para las asociaciones observadas, tanto las positivas como las negativas y para la evidencia que soporta relaciones de causalidad, se debe identificar claramente el grado en que las asociaciones observadas pueden explicarse por sesgos o por factores de confusión (EPA 2005; Hill 2015).

Las características de los estudios epidemiológicos aceptables incluyen:

- Articulación clara de los objetivos y las hipótesis del estudio.
- Adecuada selección y caracterización de los grupos de comparación (grupos expuestos y no expuestos, grupos de casos y controles).
- Adecuada caracterización de la exposición.
- Período de tiempo suficiente para observar la frecuencia de aparición de enfermedades.
- Comprobación válida de las causas de morbilidad y mortalidad.
- Consideración apropiada de los sesgos y los factores de confusión.
- Tamaño adecuado de la muestra para detectar un efecto.
- Metodología clara, bien documentada y apropiada para la recolección y el análisis de datos.
- Tasa de respuesta adecuada y metodología para manejar los datos faltantes.
- Documentación clara y completa de los resultados.

Ningún único criterio determina la idoneidad total de un estudio.

A continuación, se presentan de forma concisa los factores más importantes que deben tenerse en cuenta para el análisis de los estudios epidemiológicos, para mayor información se invita a consultar la guía de la US EPA, 2005:

- Tipo de Estudio: Los principales tipos de estudios epidemiológicos en cáncer son los estudios analíticos (casos y controles y de cohortes) que en general identifican una asociación causal dependiendo de la hipótesis que se quiera evaluar y los descriptivos que se usan para generar hipótesis sobre factores de exposición y para identificar patrones y tendencias. Los reportes de caso son anecdóticos o altamente selectivos y en general son de limitada utilidad para la evaluación del peligro. Cada tipo de estudio tiene fortalezas y debilidades bien definidas que infieren en la interpretación de los resultados.

- Relacionados con la exposición: En general, se le otorga mayor peso a los estudios que tengan estimados de exposición más precisos y específicos. Los parámetros de exposición incluyen (pero no se limitan a) el nivel, duración, ruta y frecuencia de la exposición de individuos de una población en comparación con

otra y la sensibilidad de los resultados del estudio a las incertidumbres de estos parámetros.

- Marcadores biológicos: Ofrecen una excelente medida de la exposición, en algunos casos a nivel molecular o celular, lo que permite medir la dosis química en exposiciones recientes o acumulativas. Los marcadores identificados con un efecto pueden incrementar la habilidad del estudio de distinguir efectos reales de sesgos a niveles bajos de riesgo relativo entre poblaciones y ayudan a resolver problemas relacionados con factores de confusión.

- Factores de confusión: Es una variable que se relaciona con el efecto de interés (cáncer) y con la exposición, por ejemplo; edad, estatus socioeconómico, hábitos y dieta. El control de potenciales factores de confusión en el diseño del estudio o durante el análisis estadístico de los resultados debe considerarse en la evaluación de los estudios epidemiológicos. Existen dos escenarios particulares, la modificación en la medida del efecto o la heterogeneidad del efecto, que hace referencia a una variación en la magnitud del efecto de la exposición a través de los niveles de otra variable (virus de hepatitis B y aflatoxina en hepatocarcinoma) y la interacción, en donde el efecto de la exposición en el desenlace cambia dependiendo de la presencia de otra variable, puede haber una interacción sinérgica aditiva o multiplicativa y una interacción antagonista.

- Consideraciones estadísticas: En el análisis se deben aplicar métodos estadísticos apropiados para evaluar si la asociación observada entre la exposición y el efecto es una casualidad. Cuando los estudios no demuestren asociación, se pueden usar para determinar el límite superior del riesgo potencial en humanos. Dentro del análisis estadístico considerar:

    - La probabilidad de observar un efecto si este existe.
    - Muestreo y sesgos.
    - La combinación de evidencia estadística a través de estudios.
    - Evidencia de causalidad, se recomienda consultar Hill, 2015.

A continuación, en la Figura 1 se presentan las fuentes de datos de tumores en humanos.

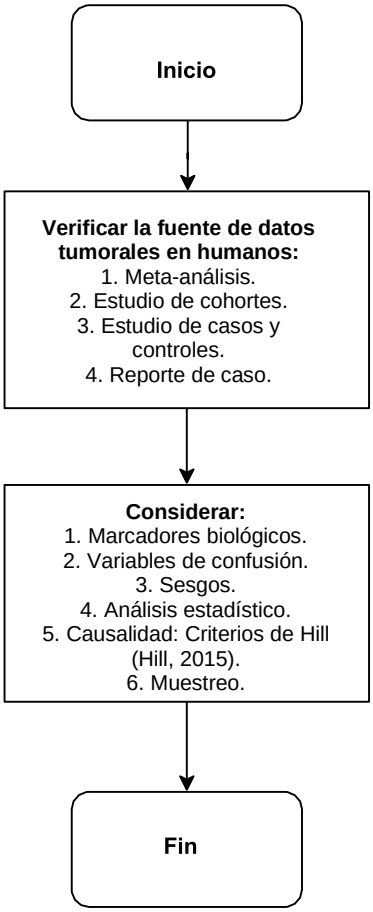

Figura 1. Fuente de datos tumorales en humanos

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

5.2.2. Datos en Animales

En animales, los estudios de carcinogenicidad que implican exposición crónica durante la mayor parte de la vida útil del animal son generalmente aceptados para la evaluación de los efectos tumorales. Otros estudios de diseño especial son útiles para observar la formación de lesiones preneoplásicas o tumores o para investigar modos de acción específicos. Su aplicabilidad se determina mediante el análisis caso a caso (US EPA 2005).

En la presente guía, en general se asume que los tumores observados en animales indican que un agente puede producir tumores en humanos, el modo de acción ayuda a soportar la validez de esta asunción bajo una base química específica. Adicionalmente,

la ausencia de tumores en estudios en animales a largo plazo, metodológicamente bien desarrollados y en al menos dos especies, proporciona una certeza razonable de que la sustancia puede no ser una preocupación desde el punto de la carcinogénesis en humanos.

5.2.2.1. *Estudios de carcinogenicidad a largo plazo*

El objetivo de estos estudios es determinar el peligro potencial de carcinogenicidad y la relación dosis – respuesta del agente objeto de estudio. Los estudios en roedores están diseñados para evaluar la producción de tumores, las lesiones preneoplásicas y otros indicadores de toxicidad crónica que pueden proporcionar evidencia de efectos relacionados con el tratamiento. Los estándares actuales para realizar estos estudios pueden ser consultados en los protocolos vigentes de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos – OECD y de la US EPA (OECD, 2018; US EPA, 1998).

Todos los estudios de efectos tumorales en animales deben ser considerados de forma preliminar y se irán descartando estudios de acuerdo con la evaluación realizada, los criterios de aceptabilidad técnica para estudios en animales pueden ser consultados en diferentes fuentes especializadas en el tema, como en el Programa Nacional de Toxicología – NTP, se deben tener en cuenta los estándares actuales, así como los contemporáneos con el estudio. Los estudios limitados, pero no del todo inaceptables pueden aportar en la medida que sus deficiencias lo permitan y debe ser incluidos en el análisis de la evidencia.

Los hallazgos de los estudios a largo plazo en roedores deben ser interpretados en conjunto con los resultados de estudios subcrónicos, de toxicocinética y demás información pertinente, en la evaluación de los efectos tumorales se considera tanto la significancia estadística como la relevancia biológica (COC, 2018).

5.2.2.2. *Dosis*

Otro de los criterios para la aceptabilidad técnica de los estudios de carcinogenicidad en animales es la selección apropiada de la dosis, que se basa en la información toxicológica relevante proveniente de estudios subcrónicos, de toxicocinética o estudios sobre el mecanismo de acción (Figura 2).

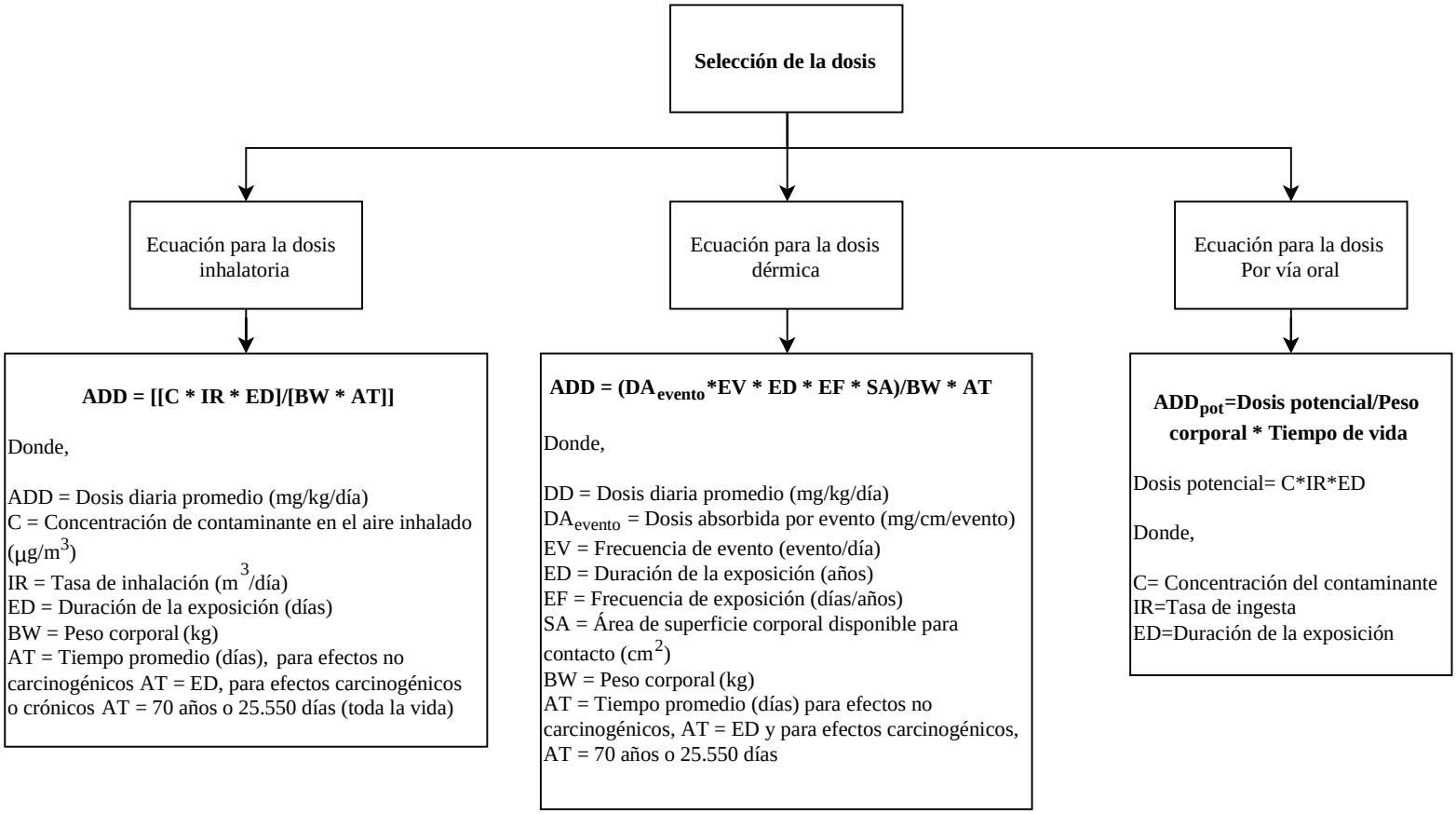

Figura 2. Selección de la dosis

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

La interpretación de los resultados del estudio se afecta en gran medida por las condiciones de exposición, en especial por la selección inadecuada de la dosis, por ejemplo, cuando no se usa una dosis lo suficientemente alta se reduce la sensibilidad del estudio, o si no se obtiene respuesta tumorigénica a niveles de exposición que alteran la supervivencia del animal el estudio se considera inaceptable, incluso las dosis excesivamente altas pueden alterar la toxicocinética de la sustancia haciendo que los efectos tumorales sean secundarios a la toxicidad y no atribuibles directamente al agente.

Una dosis alta adecuada es generalmente aquella que produce algunos efectos tóxicos sin afectar excesivamente la mortalidad por efectos diferentes al cáncer y sin producir efectos importantes en la nutrición y salud de los animales del grupo tratado (OECD, 2018a). En el caso que la sustancia no produzca toxicidad en ningún órgano blanco o alguna alteración fisiológica, una dosis alta adecuada estará dada en términos del porcentaje de reducción de la ganancia de peso a lo largo de la vida del animal. Una dosis alta se considerará inadecuada si no se observan efectos tóxicos ni cambios en el peso corporal (US EPA, 2005).

Estos son algunos signos de toxicidad relacionados con el tratamiento:

- Una reducción del peso corporal significativa (mayor al 10%), en los estudios orales esta no debe estar relacionada con problemas de palatabilidad o eficiencia alimentaria.
- Incremento significativo en alteraciones del comportamiento y signos clínicos.
- Cambios significativos en parámetros hematológicos y pruebas bioquímicas.
- Saturación de los mecanismos de detoxificación.
- Cambios marcados en el peso, morfología e histopatología de los órganos.

En cuanto a las dosis medias y bajas, estas deben ser seleccionadas para caracterizar la forma de la curva dosis – respuesta tanto como sea posible. A continuación, se presentan los posibles desenlaces en relación con la relevancia de los efectos tumorigénicos asociados con la dosis de exposición:

- Dosis adecuadamente alta.
- Dosis excesivamente alta.
- Dosis inadecuadamente alta.

5.2.2.3. *Consideraciones estadísticas*

El objetivo de la evaluación estadística es determinar si la exposición a la sustancia se asocia con un incremento en el desarrollo del tumor. El análisis estadístico de los estudios a largo plazo se debe realizar para cada tipo de tumor de forma separada. Las pruebas de tendencia (como Cochran-Armitage) y comparación por pares (como la prueba exacta de Fisher) se recomiendan para determinar si el incremento en la incidencia del tumor se debe más a la casualidad que a un efecto relacionado con el tratamiento.

Una respuesta estadísticamente significativa puede ser o no biológicamente significativa y viceversa, la selección del nivel de significancia es una decisión de política que se basa en el balance entre el riesgo de falsos positivos y falsos negativos.

5.2.2.4. *Controles*

La determinación de la significancia estadística de la incidencia del tumor puede ser estimada mediante la comparación de los tumores en los animales del grupo tratado con los animales en el grupo control. La significancia estadística y la relevancia biológica pueden también determinarse con la ayuda de la evaluación de los datos de controles históricos, que permiten identificar tumores poco frecuentes o incidencias altas de un tipo de tumor en una cepa de animal determinada. La identificación de tumores tanto comunes como infrecuentes promueve un análisis más profundo sobre el significado de la respuesta en contexto con observaciones de otros estudios en animales y con evidencia sobre el potencial carcinogénico de la sustancia tomada de otras fuentes de información (US EPA, 2005).

Se debe tener un cuidado especial cuando se analicen los resultados de tumores infrecuentes que no muestren significancia estadística en el grupo tratado en comparación con los controles, el análisis se debe presentar teniendo en cuenta los controles históricos para concluir que es poco probable que el resultado hallado se deba al azar. En el caso de los tumores frecuentes, otras consideraciones entran en juego, la asignación aleatoria de los animales a los grupos y las metodologías estadísticas adecuadas aseguran que los resultados encontrados no se deban al azar. Sin embargo, se deben interpretar cuidadosamente los resultados que tienen escaza significancia estadística o los que tienen tasas de incidencia inusualmente bajas en comparación con los controles históricos.

Tener en cuenta que los datos históricos más relevantes provienen del mismo laboratorio, del mismo proveedor y deben haber sido recolectados en un periodo de 2 o 3 años (hacia atrás o hacia adelante) en el estudio que se esté revisando. Cualquier otro tipo de dato debe ser usado con extrema precaución.

5.2.2.5. *Evaluación de la evidencia de carcinogenicidad en estudios a largo plazo*

La observación de tumores bajo diferentes circunstancias soporta la significancia de los hallazgos de carcinogenicidad en animales. En general la significancia se aumenta con la presencia de los siguientes factores:

- El grado de malignidad y la severidad de la patología observada;
- Tipo de tumor poco frecuente;
- Tumores en múltiples localizaciones;
- Tumores en múltiples especies, cepas o en los dos sexos;
- Progresión de la lesión de preneoplásica a benigna a maligna;
- Latencia reducida de las lesiones neoplásicas;
- Metástasis;
- Magnitud inusual en la respuesta tumoral;
- Proporción de tumores malignos;
- Incremento en la relación dosis – respuesta.

5.2.2.6. *Concordancia del sitio*

La concordancia de los efectos del tumor entre animales y humanos se debe considerar en cada caso, hasta ahora hay evidencia que los mecanismos de control de crecimiento a nivel celular son homólogos entre mamíferos, pero no hay evidencia de que estos mecanismos sean concordantes a nivel del sitio, se ha observado que algunos agentes que producen tumores en animales y en humanos, los puede producir ya sea en la misma o en diferente localización. En consecuencia, la concordancia del sitito no siempre se asume entre animales y humanos. Por otro lado, ciertos modos de acción con efectos en un tejido en particular, por ejemplo, alteración en la función de la glándula tiroides, pueden llevar a que anticipe la concordancia de sitio (US EPA, 2005).

5.2.2.7.*Estudios de carcinogénesis prenatal*

El objetivo de los estudios de carcinogénesis prenatal es determinar el potencial carcinogénico y la relación dosis – respuesta del agente en un organismo en desarrollo. Cuando se encuentren diferencias en la respuesta entre animales en la fase perinatal y animales adultos, que sugieran un incremento en la susceptibilidad en la fase perinatal o postnatal, como las que se enumeran a continuación, se debe realizar una evaluación dosis – respuesta por separado

- Una diferencia en la relación dosis – respuesta,
- La presencia de diferentes tipos de tumor,
- Un inicio temprano en la aparición del tumor, o
- Un incremento en la incidencia de tumores.

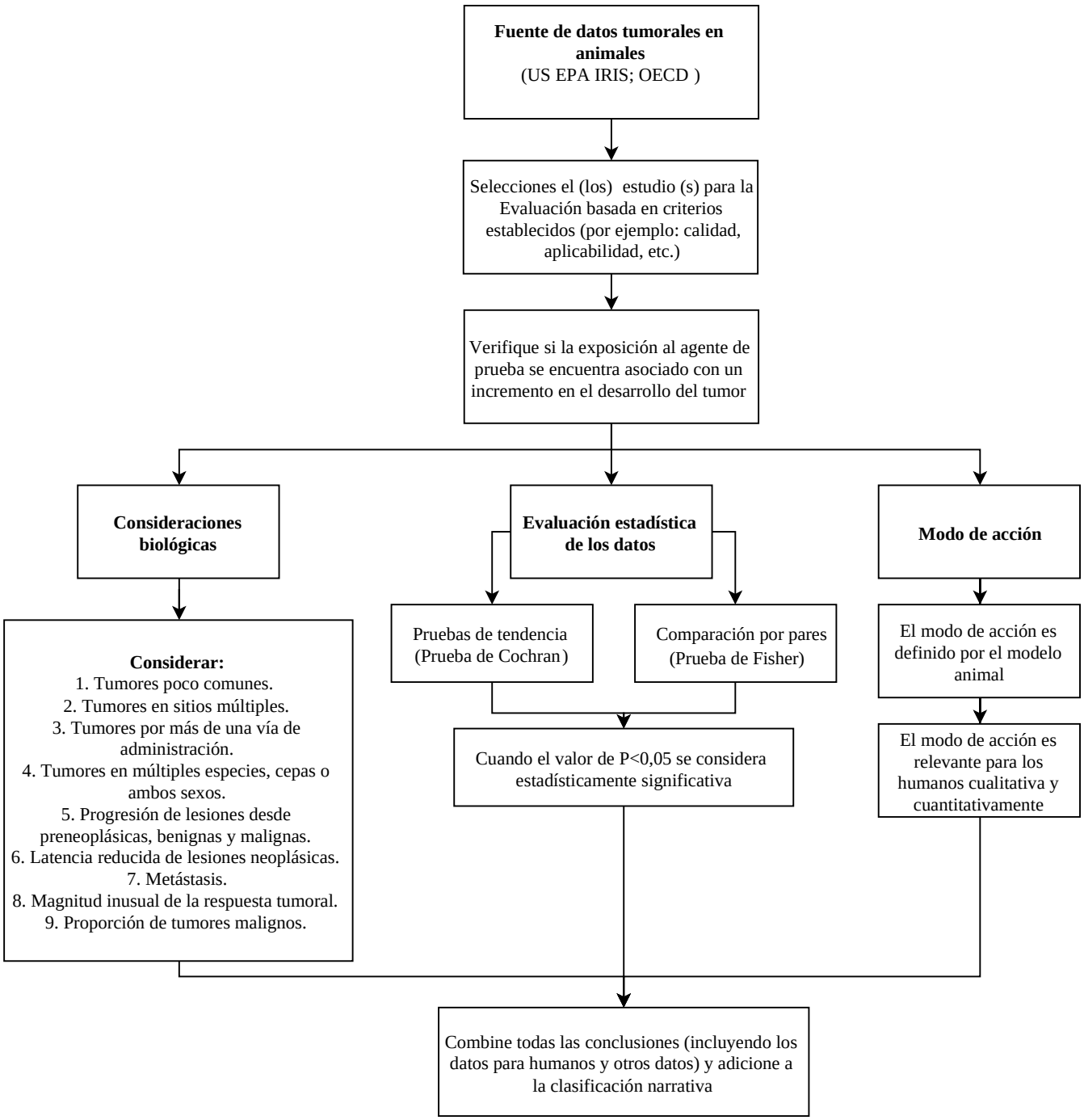

Figura 3. Fuente de datos tumorales en animales

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

5.2.2.8. *Otros tipos de estudios*

Los estudios agudos y subagudos con frecuencia usan protocolos que evalúan efectos carcinogénicos o preneoplásicos, algunas veces en un sólo tejido, en otras ocasiones

involucran el desarrollo de lesiones proliferativas como focos o alteraciones en el hígado o evalúan la inducción tumoral en varios órganos. En este tipo de estudios más que el animal completo, el tejido seleccionado es el que se considera como sistema. Cuando se administra la sustancia por un periodo de tiempo dado para inducir una lesión particular y luego se suspende para evaluar la progresión o reversibilidad del proceso, estudios "*start/stop*", se puede obtener información importante sobre los pasos en el proceso de carcinogenicidad y el modo de acción (US EPA, 2005).

Los ensayos en roedores provenientes de ingeniería genética proporcionan una mirada a las interacciones químicas y genéticas involucradas en el proceso de carcinogénesis, ya que se estudia la actividad de oncogenes introducidos o de genes supresores de tumor que han sido eliminados, si se seleccionan apropiadamente los genes, estos estudios aportan información sobre el mecanismo y los tumores pueden aparecer de forma más temprana que en un bioensayo convencional. Este tipo de ensayo permite establecer asociaciones cuantitativas entre la exposición, la dosis interna y la mutación relacionada con la inducción del tumor.

En general este tipo de estudios son una ayuda apropiada en la interpretación de la evidencia toxicológica, especialmente la relacionada con el modo de acción, entre las limitaciones de estos protocolos experimentales se encuentran la duración corta, histología limitada, falta de un desarrollo completo del tumor o manipulación experimental del proceso de carcinogénesis.

5.3. Análisis de Otros Datos Claves

Las propiedades físicas, químicas y estructurales de una sustancia, así como los datos de los desenlaces que se consideran críticos para el proceso de carcinogénesis, proporcionan información valiosa en la probabilidad de riesgo de cáncer en humanos.

5.3.1. Propiedades Físico Químicas

Se presentarán los datos que permitan identificar las características fisicoquímicas de la sustancia a evaluar, hallados bajo parámetros aceptados internacionalmente. Las propiedades fisicoquímicas afectan la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de la sustancia y son determinantes importantes en el potencial de carcinogenicidad. La capacidad de la sustancia de reaccionar químicamente con componentes celulares, principalmente el ADN es importante.

En este apartado se tendrá en cuenta la información del ingrediente activo grado técnico que reposa en el dossier técnico, pero se podrá solicitar información adicional si la autoridad lo considera, por ejemplo, datos toxicológicos (toxicocinética y toxicodinamia del agente) y características biológicas relacionadas con las condiciones bajo las que el efecto de interés podría presentarse (US EPA, 2005).

5.3.2. Relación Estructura Actividad (SARs)

La identificación de un peligro con potencial carcinogénico se basa en la revisión de todos los datos de carcinogenicidad en animales y en cualquier conocimiento que se tenga de efectos en humanos proveniente de reportes de casos y de estudios epidemiológicos. Sin embargo, otros tipos de información pueden dar un indicio sobre el potencial carcinogénico de una sustancia: SARs, información de estudios *in vitro* o *in silico*. Todos estos datos deben ser evaluados en conjunto con la información disponible sobre genotoxicidad y otro tipo de toxicidad relevante para entender el modo de acción (MOA) mediante el que el ingrediente activo pudiera causar cáncer (COC, 2012).

En el caso específico de la SARs, se recomienda su uso durante el análisis inicial de toda la información disponible sobre un ingrediente activo y cuando otro tipo de información crítica no está disponible. Sin embargo, cuando los datos empíricos estén disponibles, siempre serán la fuente más confiable de información.

Los siguientes parámetros son algunos de los que pueden considerarse para el análisis de la relación estructura-actividad (US EPA 2005).

- Naturaleza y reactividad del resto electrofílico o restos presentes
- Potencial de formación de reactivos electrofílicos intermedios a través de activación química, fotoquímica o metabólica
- Contribución de la molécula transportadora a la que se une el resto electrofílico
- Propiedades fisicoquímicas
- Características estructurales y subestructurales
- Patrones metabólicos
- Posibles vías de exposición

Para el análisis de la relación estructura-actividad, se recomiendan las guías validadas de la OECD: Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals en su versión más reciente (OECD, 2006).

5.3.3. Metabolismo Comparativo y Toxicocinética

Los estudios de toxicocinética permiten realizar comparaciones entre especies y entre rutas de exposición que ayudan a determinar las implicaciones de las respuestas observadas en animales, en la evaluación de riesgo en humanos, esto mediante la identificación de metabolitos activos, de cambios en la distribución y vías metabólicas y en el rango de dosis.

Si se cuenta con suficiente información se pueden construir modelos fisiológicos basados en toxicocinética que ayuden en la determinación de la dosimetría en tejido, en la extrapolación de dosis de especie a especie y en la extrapolación de ruta a ruta. Si, por el contrario, no se cuenta con suficiente información, se podría asumir que los procesos toxicocinéticos y metabólicos son cualitativamente comparables entre especies.

Datos de toxicocinética y metabolismo adecuados pueden ser aplicados a lo siguiente, en la medida que la información lo permita, la validez de las conclusiones aumenta cuando hay datos *in vivo* disponibles.

- Identificar metabolitos y reactivos intermedios del metabolismo y determinar si uno o más de estos es probable de ser responsable del efecto observado.
- Identificar y compararlas actividades relacionadas con las vías metabólicas en humanos y en animales en diferentes etapas (edades).
- Describir anticipadamente la distribución en el cuerpo e identificar posibles órganos blanco.
- Identificar cambios en la toxicocinética y vías metabólicas con el incremento de la dosis.
- Identificar y comparar las diferencias en el metabolismo con la edad, sexo y otras características con el fin de reconocer poblaciones susceptibles.
- Determinar la biodisponibilidad por diferentes rutas de exposición, mediante el análisis del proceso de captación bajo diferentes condiciones de exposición.

Los estudios de toxicocinética pueden ser realizados bajo los parámetros de la guía OECD 417 o su versión más reciente (OECD, 2010). Se debe realizar un esfuerzo para describir de la mejor manera posible la variabilidad esperada a causa de la diferencia entre especies, sexo, edad y ruta de exposición. El análisis que se realice de la información debe considerar la presencia de subpoblaciones de individuos particularmente vulnerables a los efectos de la sustancia debido a diferencias

toxicocinéticas o metabólicas y se debe hacer especial énfasis en la evaluación del riesgo en niños (US EPA, 2005).

5.3.4. Hallazgos Toxicológicos y Clínicos

Los hallazgos toxicológicos provenientes de estudios en animales y de observaciones clínicas en humanos son fuentes importantes de información para la caracterización del peligro. Estos hallazgos proporcionan información sobre los efectos en macromoléculas, así como en órganos blanco de la toxicidad.

Los estudios de toxicidad en animales por diferentes vías de administración permiten la comparación del metabolismo entre cada vía, los datos de variabilidad en humanos de estudios clínicos estandarizados podrían proporcionar un mejor entendimiento sobre la susceptibilidad en humanos y sobre los mecanismos comunes de la sustancia que afectan los parámetros de evaluación.

5.3.5. Eventos Relevantes al Modo de Acción Carcinogénica

Para que una célula o un grupo de células inicien un proceso de crecimiento no controlado que se define como cáncer, debe haber cambios en el ADN que reprograman la célula de normal a anormal, el cáncer es la consecuencia de errores en la codificación del ADN que surgen ya sea de forma directa por eventos mutagénicos o de forma indirecta por la proliferación celular sostenida.

Las sustancias químicas que interactúan de forma directa con el ADN pueden inducir cáncer porque causan una mutación que persiste en las células en división. Las sustancias químicas que actúan vía mecanismos no genotóxicos deben ser dosificadas (en suficiente magnitud y duración) para mantener un medio proliferativo, de forma que los pasos hacia el desarrollo de una neoplasia tengan tiempo de ocurrir, las sustancias que inducen la proliferación celular se pueden dividir en dos categorías: aquellas que actúan a través de un receptor celular y las que actúan a través de mecanismos no específicos como citotoxicidad. Este conocimiento tiene implicaciones cuando se evalúa el potencial carcinogénico de una sustancia (Wolf et al., 2019).

Las preguntas clave iniciales que se deben examinar son:

- ¿El agente (o sus metabolitos) interactúa directamente con el ADN llevando a mutaciones que causen cambios en la expresión genética o en productos de genes?
- ¿El agente causa efectos en la expresión genética vía interacciones no directas con el ADN?

Entender los eventos clave en el proceso de carcinogénesis mediante los que una sustancia puede actuar, es esencial para evaluar el MOA. Se debe describir la habilidad de la sustancia para alterar los productos de los genes y la expresión genética en conjunto con otras características relacionadas con el potencial MOA carcinogénico de la sustancia.

A continuación, se presentan los criterios para evaluar la información disponible:

- Relevancia de los datos del mecanismo para carcinogenicidad.
- Número de estudios por cada desenlace.
- Consistencia de los resultados en diferentes sistemas de prueba y diferentes especies.
- Relaciones dosis – respuesta similares para tumores y efectos relacionados con el modo de acción.
- La utilización de protocolos comúnmente aceptados.
- El grado de consenso y aceptación general entre la comunidad científica con respecto a la interpretación de la significancia y especificidad de las pruebas.

5.4. Modo de Acción MOA- Consideraciones Generales y Marco para Análisis

El término modo de acción se define como la secuencia de eventos clave y de procesos a diferentes niveles, que inician con la interacción de la sustancia con la célula, seguida de los cambios anatómicos y funcionales que resultan en la formación del cáncer. Un evento clave es un paso precursor observado empíricamente y cuantificable, que en sí mismo es un elemento necesario del MOA o puede ser un marcador biológico de base para un elemento necesario.

En contraste, el mecanismo de acción implica un entendimiento más detallado y la descripción de los eventos, con frecuencia a nivel molecular. Los procesos toxicocinéticos que llevan a la formación o distribución del ingrediente activo en el órgano

blanco son considerados en la estimación de la dosis, pero no hacen parte del MOA. Hay muchos ejemplos de posibles modos de acción, como mutagenicidad, mitogénesis, inhibición de la apoptosis, citotoxicidad con proliferación celular reparativa e inmunosupresión (US EPA, 2005).

Una sustancia puede tener más de un modo de acción, tanto en el mismo sitio de ocurrencia del tumor como en diferentes localizaciones, por consiguiente, el modo de acción y la relevancia en humanos no necesariamente pueden generalizarse a otros desenlaces, tejidos o tipos celulares sin un análisis adicional (Thompson et al., 2011).

El modo de acción es evaluado a través de la aplicación de la Guía de la EPA para evaluación de riesgo de cáncer (US EPA, 2005), del Marco para Evaluar el Modo de Acción Hipotetizado y del marco de referencia publicado por el Programa Internacional de Seguridad Química - IPCS que evalúan la relevancia del modo de acción en humanos (Boobis et al., 2006).

El MOA incluye información de tumores en humanos, en animales y otros datos clave, se resalta que diferentes tumores y diferentes modos de acción deben ser evaluados por separado. Algunos factores importantes que deben ser revisados incluyen:

- El tipo de tumor, por ejemplo, producidos por respuesta hormonal o producidos por carcinógenos que reaccionan con el ADN.
- Número de estudios, localización del tumor, sexo, especies afectadas y no afectadas y si los datos presentan una historia coherente.
- Similitudes en la activación metabólica y detoxificación de una sustancia en humanos y las especies estudiadas.
- Influencia de la ruta de exposición en el espectro de tumores observados, si estos ocurren en el punto de exposición o son sistémicos.
- Efecto de dosis de exposición altas en el órgano blanco, toxicidad sistémica que no refleje las condiciones fisiológicas.
- Presencia de lesiones proliferativas.
- Efecto de la dosis y el tiempo en la progresión de las lesiones de pre-neoplásicas a tumores benignos a malignos.
- Tiempo de aparición del tumor tras el inicio de la exposición.
- Desarrollo de tumores invasivos de forma local o sistémica, o que lleven a la muerte.

- Tumores en localizaciones con alta o baja incidencia histórica en animales de laboratorio.
- Biomarcadores de células tumorales inducidos y de aparición espontánea.
- Forma de la curva dosis – respuesta en el rango de observación del tumor.

5.4.1. Evaluación del Modo de Acción Hipotetizado

La evaluación se puede realizar usando la aproximación de evaluación por pares, el objetivo de la evaluación es establecer las conclusiones sobre su aceptabilidad. Existen varios escenarios posibles: el MOA ya ha sido establecido y está soportado por gran cantidad de investigación que caracteriza el fenómeno a lo largo del tiempo, el MOA y su aplicabilidad en eventos particulares ha sido explorada previamente, en estos casos la evaluación y revisión por pares se debe enfocar en la evidencia sobre el MOA determinado para un agente en particular y en las fortalezas y debilidades de los modos de acción competitivos (US EPA, 2005).

Cuando el MOA no ha sido objeto de estudio previo, la evaluación y la revisión por pares se deben centrar en los datos que sustentan el MOA, así como en la actividad asociada a la sustancia.

Para realizar la evaluación del MOA se usa también el marco de referencia, que soporta un análisis completo de toda la información y que puede ser usado para definir de entrada si la información disponible es suficiente para realizar la evaluación o si los vacíos de información son sustanciales y no se justifica un mayor análisis. El marco de referencia es la aproximación analítica para evaluar el MOA, requiere criterio científico para determinar si el peso de la evidencia es suficiente.

Las conclusiones obtenidas de la evaluación son empleadas para abordar la relevancia en humanos de la respuesta tumoral en animales, las diferencias en la respuesta anticipada en humanos (niños y adultos, hombres y mujeres) y sirve de base para predecir la forma de la curva de relación dosis-respuesta (US EPA, 2005).

5.4.2. Marco para el Análisis del MOA carcinogénico

- Modo de Acción postulado: breve descripción de la secuencia de eventos que llevan a la aparición de cáncer para el MOA postulado para la sustancia. Si hay evidencia de más de un MOA, cada uno requiere un análisis por separado.

- Eventos clave: se refiere a los eventos que son críticos para el MOA propuesto. Un evento clave es un paso observable (o un evento para el que existe un biomarcador) que es necesario para la aparición del cáncer, los eventos clave incluyen la respuesta tumoral y los eventos clave en mismo tipo celular, sitios de acción relacionados lógicamente con el evento, incremento en el crecimiento celular, eventos bioquímicos específicos, cambios morfológicos y/o histológicos en los órganos, proliferación, alteraciones en el sistema endocrino o en otros sistemas de señalización, interacciones ligando-receptor, efectos en el ADN o en los cromosomas y efectos en el ciclo celular.

- Concordancia de la relación dosis – respuesta: se realiza la caracterización de la curva dosis-efecto/respuesta para cada evento clave y para la respuesta tumoral. Idealmente se debe correlacionar la dependencia de la dosis con el aumento en la incidencia de eventos clave, con el aumento en la severidad de otros eventos clave que se presenta más adelante en el proceso y con el aumento en la incidencia del tumor.

- Asociación temporal: caracteriza la relación temporal de cada evento clave y de cada respuesta tumoral, se debe determinar la secuencia temporal de eventos clave que lleva a la respuesta tumoral, los eventos clave deben presentarse antes de la aparición del tumor y debe haber una coherencia temporal entre ellos.

- Fuerza, consistencia y especificidad de la respuesta del tumor con los eventos clave: se discute el peso de la evidencia que asocia los eventos clave, las lesiones precursoras y la respuesta tumoral. Se recopila un número suficiente de estudios, con diferente diseño experimental que reduzcan sesgos por desconocimiento o confusión, además que permitan observar repetibilidad de los datos clave y consistencia en los postulados del MOA.

- Plausibilidad biológica y coherencia: evalúa que tan consistente es el MOA con el conocimiento sobre la biología del cáncer (plausibilidad), y con lo que se conoce específicamente sobre la sustancia (coherencia).

- Otros modos de acción: se presentan otros modos de acción alternativos, que si están bien sustentados deben evaluarse bajo su propio marco de referencia.

- Incertidumbres, inconsistencias y vacíos de información: se deben incluir las incertidumbres relacionadas con la biología y desarrollo del tumor y con la base

de datos de la sustancia de interés, se deben identificar los vacíos de información y las inconsistencias, en el caso de los vacíos de información se debe indicar si son críticos para sustentar el MOA propuesto.

- Evaluación del postulado del MOA: debe presentarse una declaración indicando el nivel de confianza del MOA propuesto, por ejemplo, fuerte, moderado o bajo. Si se está proponiendo un nuevo MOA esto debe indicarse claramente; sin embargo, si se trata de un MOA ya propuesto para otros compuestos, debe indicarse la medida en la que los eventos clave se ajustan a este MOA, cualquier diferencia debe resaltarse, así como las implicaciones que tuvieren en el MOA.

5.4.3. Relevancia del MOA en Humanos

Si el MOA propuesto está suficientemente sustentado en animales de experimentación, la secuencia de eventos clave precursores debe ser revisada para identificar similitudes y diferencias entre humanos y animales, en el análisis de la relevancia se deben considerar todas las poblaciones y grupos de edad Figura 4.

A continuación, se presenta el marco de referencia para evaluar la relevancia en humanos propuesto por IPCS, que se basa en la formulación de tres preguntas fundamentales. Cuando se aplica este marco de referencia para un ingrediente activo, los tumores de cada órgano blanco observados en animales deben ser evaluados de forma independiente (Boobis et al., 2006).

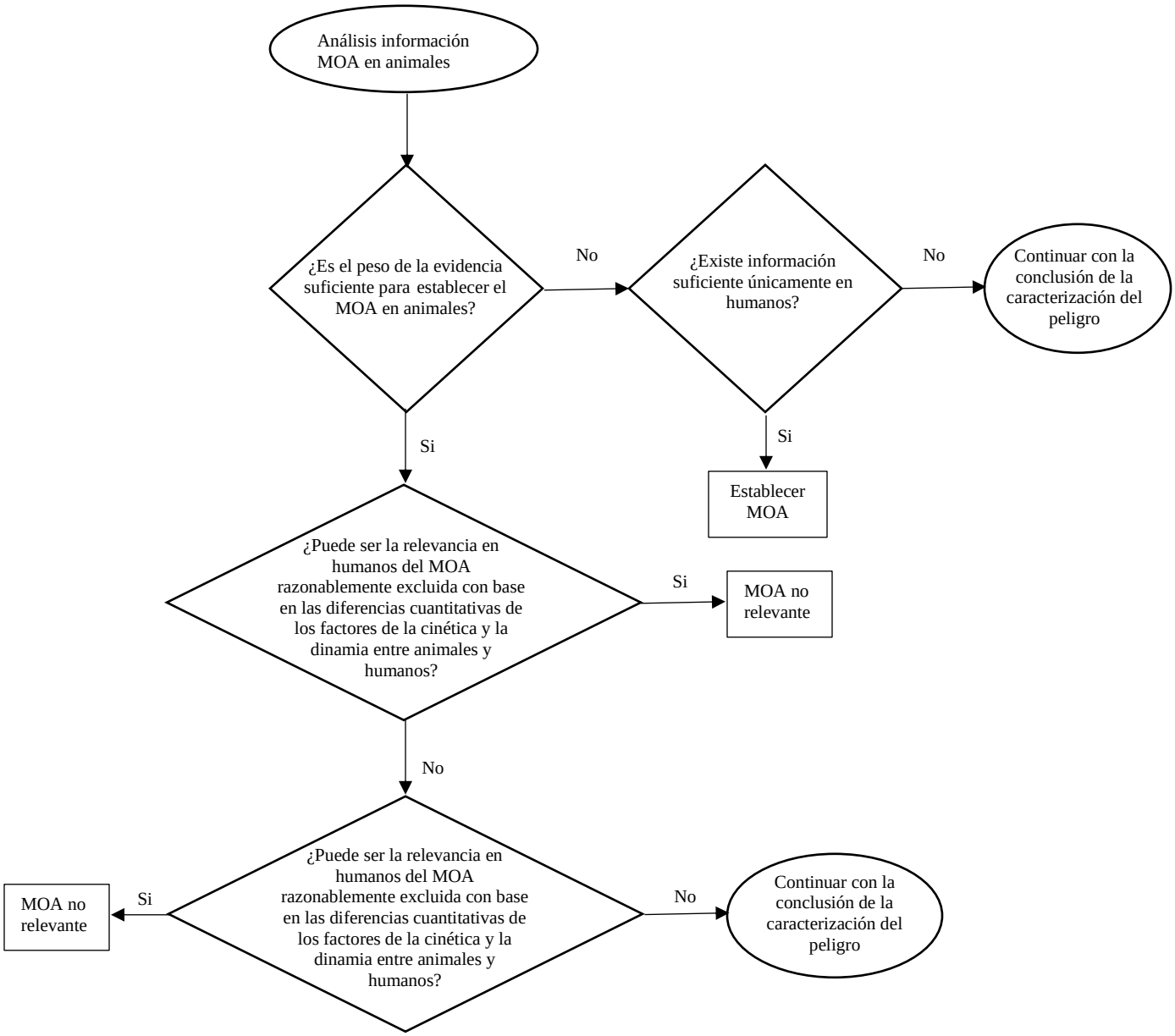

Figura 4. IPCS esquema general para evaluación de la relevancia en humanos del MOA

Fuente: Adaptado de Boobis et al. 2006.

Pregunta 1: ¿El peso de la evidencia es suficiente para establecer el MOA en animales?

Para responder la primera pregunta se requiere emplear los criterios de Bradford Hill explicados en la sección 5.4.2.:

- MOA postulado.
- Los eventos clave con los parámetros críticos asociados.
- La relación dosis-respuesta.
- La asociación temporal
- La fuerza, consistencia y la especificidad de la asociación entre el evento clave y la respuesta tumoral.
- Plausibilidad biológica y coherencia.
- Posible MOA alternativo.
- Incertidumbre, inconsistencias y vacíos de información.
- Conclusiones sobre el MOA.

Este proceso debe incorporar una evaluación del peso de la evidencia para un posible MOA alternativo en el sitio de ocurrencia del tumor y una evaluación general del peso de la evidencia que soporta el MOA que se está evaluando. Al final, se debe alcanzar una decisión con respecto al peso de la evidencia que respalda el MOA y se debe establecer el nivel de confianza de dicha decisión; adicionalmente, se deben identificar los vacíos de información, estableciendo si el MOA ha sido descrito para otras sustancias o si es nuevo.

Para una determinada sustancia, las fuentes primarias de información para evaluar el MOA se generan más probablemente del modelo animal en el que se generaron los tumores, aunque otras fuentes de información también pueden ser usadas, así como datos de sustancias químicas con una estructura química similar o con un MOA igual o similar. Cuando el MOA propuesto es nuevo, se requiere mucha más información para respaldar la conclusión con respecto al proceso de carcinogénesis del tumor inducido por la sustancia química.

Pregunta 2: ¿La relevancia del MOA puede ser excluida razonablemente con base en diferencias cualitativas fundamentales en los eventos clave entre animales de experimentación y humanos?

Esta pregunta representa una evaluación cualitativa de la relevancia del MOA para el potencial de cáncer en humanos. Se deben nombrar los eventos clave específicos que ocurren en el MOA en animales y evaluar directamente si cada evento pude o no ocurrir en humanos, un ejemplo de un MOA que no ocurre en humanos es la formación de tumores renales en ratas macho a través de la hiper producción o ausencia de excreción

de la proteína α2-μ-globulina. Esta información se debe presentar preferiblemente en tablas y debe ir acompañada de una explicación narrativa.

En una columna debe ir el efecto en humanos de cada evento clave evaluado, en otra columna, si está disponible la información, puede ser útil describir los resultados en diferentes cepas, especies, sexos o por rutas de administración que no resultaron en la formación de tumores, para realizar una comparación con los modelos que si llevaron a la aparición del tumor. Adicionalmente, se pueden identificar factores que, aunque no sean claves, pueden modular eventos clave y de esta forma contribuir con las diferencias inter-especies, algunos ejemplos de estos factores son diferencias genéticas en vías metabólicas, o proliferación celular inducida por una patología de base, cualquiera de estos factores que sea identificado debe ir acompañado de una nota en la tabla.

La evaluación de la concordancia en humanos de los eventos clave del MOA de una sustancia, es una evaluación de ese MOA en humanos, más que una evaluación de la sustancia química en sí. En general, la información sobre los eventos clave precedentes debe ser más química y la información sobre eventos posteriores es más genérica.

La información utilizada para evaluar los eventos clave en humanos puede provenir de estudios *in vitro*, *in vivo* o *in silico* de la sustancia, pero también puede involucrar información básica con respecto a la anatomía, fisiología, endocrinología, desordenes genéticos, epidemiología y cualquier otra información que esté relacionada con eventos clave en humanos. La evaluación de la concordancia de la información en humanos, con respecto a la existente en animales, debe contener una descripción narrativa del peso de la evidencia y una evaluación del nivel de confianza de los datos en humanos. Algunos tipos específicos de información que son útiles incluyen:

- Incidencias de cáncer en el sitio anatómico y tipo celular de interés que incluya la edad, el sexo, las diferencias étnicas y los factores de riesgo.
- Información sobre la naturaleza y función del órgano o tejido blanco, incluyendo el desarrollo, la estructura macroscópica o microscópica y los mecanismos de control a nivel fisiológico, celular y bioquímico.
- Información relacionada con la regulación y respuesta del órgano blanco.
- Información sobre la respuesta a la sustancia química en animales y humanos tras una exposición aguda, subaguda y crónica y los efectos en los órganos blanco.

Se requiere una cantidad sustancial de información para concluir que un MOA no es relevante en humanos, si esa conclusión está fuertemente soportada por los datos, las

sustancias químicas que generan tumores en animales únicamente por este MOA no representarían un peligro para los humanos y no se requiriere una caracterización del riesgo adicional para este efecto.

La pregunta sobre la relevancia del modo de acción debe considerar todos los grupos de edad y etapas de la vida, excepto cuando las condiciones bajo las cuales se presenta el MOA ocurren primariamente en una subpoblación susceptible o en una determinada etapa de la vida, como, por ejemplo, en personas con una infección viral, una alteración hormonal o una enfermedad. Se debe además contemplar la posibilidad de que los tumores se presenten por exposición en etapas tempranas del desarrollo, cualquier información que haga referencia a diferencias cuantitativas en la susceptibilidad debe ser identificada, para que posteriormente sea usada en la caracterización del riesgo.

Pregunta 3: ¿La relevancia del MOA puede ser excluida razonablemente con base en las diferencias cuantitativas ya sean estas por factores cinéticos o dinámicos entre animales de experimentación y humanos?

Si el MOA en animales de experimentación se considera cualitativamente relevante en humanos, se debe realizar una evaluación cuantitativa que tenga en cuenta la información disponible sobre la toxicocinética y toxicodinamia tanto en animales como en humanos, estos datos deben incluir las dosis biológicamente efectivas para producir la respuesta de la que se deriva la neoplasia.

La información relacionada con la toxicocinética debe incluir la naturaleza y el curso del tiempo de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la sustancia química, mientras que en la toxicodinamia se describen las consecuencias de la interacción de la sustancia química con las células, tejidos y órganos. En algunos casos, la dosis biológicamente efectiva necesaria para crear estas condiciones no es posible en humanos, también puede suceder que las diferencias cuantitativas en los procesos biológicos involucrados en los eventos clave sean tan grandes que el MOA en animales no sea relevante en humanos.

Algunas comparaciones útiles se pueden realizar con eventos clave identificados en estudios de otros compuestos que se considere inducen efectos similares al MOA de interés.

Si la respuesta a esta pregunta es si, las sustancias químicas que induzcan tumores en animales solo por este MOA no generarán un riesgo de cáncer para los humanos y no se requiere caracterización del riesgo para este efecto.

5.4.3.1.*Evaluación de vías de efectos adversos*

La metodología de vía de efecto adverso – AOP, es una aproximación que proporciona un marco de referencia para recolectar, organizar y evaluar información relevante sobre efectos biológicos y toxicológicos de sustancias químicas. Más específicamente, es una aproximación que organiza el conocimiento biológicamente plausible, que soporta la relación entre la alteración a nivel molecular de un sistema biológico y el efecto adverso a nivel de la organización biológica con fines regulatorios. Esta metodología respalda el uso del MOA para entender los efectos adversos de sustancias químicas (OECD, 2017).

La evaluación de AOP describe una secuencia de eventos comenzando por la interacción inicial de la sustancia con una biomolécula (MIE) en el organismo que causa una perturbación biológica, que puede progresar a una serie de eventos clave intermedios (KEs) y que termina con el desenlace o efecto adverso (AO) considerado relevante para la evaluación de riesgo o para la toma de decisiones regulatorias. Las AOPs generalmente se presentan de forma secuencial moviéndose de un KE a otro, en este sentido, las AOPs definen una serie de cambios biológicos medibles que se espera que ocurran si la perturbación es lo suficientemente severa, por ejemplo, en términos de potencia, duración y frecuencia, que llevan al evento adverso (OECD, 2018b).

La metodología AOP no describe cada detalle de la biología, pero se enfoca en los pasos clave o puntos de chequeo que sea medibles y que tenga un valor predictivo potencial, a lo largo del camino al efecto adverso (OECD, 2018b).

Definición de Términos Clave		
Evento Molecular Inicial	MIE	Un tipo de evento específico que representa el punto de inicio de la interacción del agente a nivel molecular en el organismo que resulta en la perturbación que inicia el evento adverso.
Evento Clave	KE	Un cambio en el estado fisiológico o biológico que es medible y esencial para la progresión de una perturbación biológica definida que lleva a un efecto adverso específico.
Relación Evento Clave	KER	Una relación con base científica que conecta un evento clave con otro y define una relación causal y predictiva entre un evento "*corriente arriba*" y un evento "*corriente abajo*" y en consecuencia facilita la inferencia o extrapolación del estado de un evento "*corriente abajo*" desde un estado conocido, medible y predecible del evento clave "*corriente arriba*".
Evento adverso	AO	Un tipo de evento clave específico, que generalmente se considera de importancia regulatoria con base en la correspondencia con una meta de protección establecida o en la equivalencia a un desenlace atípico en una guía de pruebas toxicológicas aceptada regulatoriamente.

Para más información en la aplicación de esta metodología, se invita a consultar los documentos guía de la OECD (OECD, 2017 y OECD, 2018b).

5.5. Narrativa del Peso de la Evidencia

La narrativa del peso de la evidencia es un resumen que debe explicar el potencial carcinogénico de un agente y las condiciones bajo las que este puede ser expresado, debe resaltar los eventos clave y las decisiones tomadas que fueron la base de la evaluación del peligro potencial de la sustancia, se recomienda resumir los componentes más importantes y las conclusiones en la primera parte y explicar las situaciones más complejas en profundidad en el resto de la sección (US EPA, 2005).

El peso de la evidencia debe ser presentado como narrativa, exponiendo la complejidad de la información esencial para entender el peligro y la dependencia con la calidad, cantidad y tipo de información disponible, así como las circunstancias de la exposición y las características de la población expuesta que pueden ser requeridas para que se exprese el cáncer.

La US EPA establece las directrices sobre el cáncer enfatizando en la importancia de ponderar toda la evidencia para llegar a conclusiones sobre el potencial carcinogénico de los agentes en los humanos. La evidencia incluye los hallazgos tumorales o la falta de estos en humanos y en animales de laboratorio; las propiedades químicas y físicas de un agente; sus relaciones estructura-actividad SAR en comparación con otros agentes carcinogénicos; y estudios que abordan posibles procesos cancerígenos y modo (s) de acción, ya sea *in vivo*, *in vitro* o *in silico*.

En el peso de la evidencia se debe resaltar:

- La cantidad y la calidad del dato
- Todas las decisiones claves que fueron tomadas y explicar en qué se basaron.
- Cualquier dato, análisis o asunción inusual.

Para expresar adecuadamente la complejidad, el peso de la evidencia generalmente incluye:

- Conclusiones sobre el potencial carcinogénico en humanos.

- Un resumen de la evidencia clave que soporta las conclusiones o las condiciones experimentales que caracterizan la expresión de carcinogenicidad, por ejemplo, si la carcinogénesis es posible sólo por una ruta de exposición o si se supera cierto nivel de exposición en humanos.
- Un resumen de los modos de acción potenciales y cómo estos refuerzan las conclusiones.
- Indicar si hay poblaciones o etapas de la vida susceptibles cuando la información esté disponible.
- Un resumen de las “opciones por defecto” si se emplearon cuando la información disponible no era concluyente.

Con el objetivo de proporcionar claridad y consistencia en la descripción del peso de la evidencia, se deben usar los descriptores recomendados, la escogencia del descriptor depende del juicio del evaluador, cada descriptor puede ser aplicable a una gran variedad de conjuntos de datos con diferentes pesos de evidencia, estos descriptores permiten suficiente flexibilidad para acomodarse a la nueva evidencia científica y a los nuevos métodos de investigación desarrollados y aceptados por la comunidad científica. En los casos que se encuentran en el límite entre dos descriptores, en la narrativa se debe explicar y discutir la razón por la se escogió un descriptor y no otro, por ejemplo, entre sugestivo y probable o entre sugestiva e inadecuada (US EPA, 2005).

Se pueden emplear múltiples descriptores para la misma sustancia, por ejemplo, cuando el proceso de carcinogénesis depende de la dosis o de una ruta de exposición específica, es decir, una sustancia puede ser clasificada como “carcinogénica para humanos” por vía inhalatoria, pero “no probable de ser carcinogénica para humanos” por vía oral, otro ejemplo es cuando se tiene suficiente información sobre el MOA para concluir que un evento clave para la formación del tumor no se presenta por debajo de un rango de dosis, en este caso, el agente podría describirse como probable de ser carcinogénico por encima de cierta dosis, pero no probable de ser carcinogénico por debajo de la dosis (US EPA, 2005).

Se aclara que, aunque el término “probable” tiene una connotación probabilística en otros contextos, su uso como descriptor del peso de la evidencia no corresponde a una probabilidad cuantificable sobre el potencial carcinogénico de una sustancia, esto es porque los datos que soportan la evaluación de riesgo de carcinogenicidad, en general, no son compatibles con cálculos numéricos de probabilidad.

El peso de la evidencia proporciona una conclusión con respecto al potencial carcinogénico en humanos. Debido a que la narrativa también resume la información del modo de acción, establece el escenario para la discusión de la lógica subyacente al enfoque recomendado para la evaluación de la relación dosis-respuesta. La US EPA recomienda cinco descripciones de riesgo estándar: "Carcinogénico para los humanos", "Probablemente carcinogénico para los humanos", "Evidencia sugestiva de potencial carcinogénico", "Información inadecuada para evaluar el potencial carcinogénico" y "No es probable que sea carcinógeno para los humanos". Cada descriptor puede ser aplicable a una amplia variedad de conjuntos de datos y pesos de evidencia y se presenta solo en el contexto de una narrativa de peso de la evidencia (Figura 5) (US EPA 2005). Los siguientes descriptores pueden ser usados para describir el peso de la evidencia:

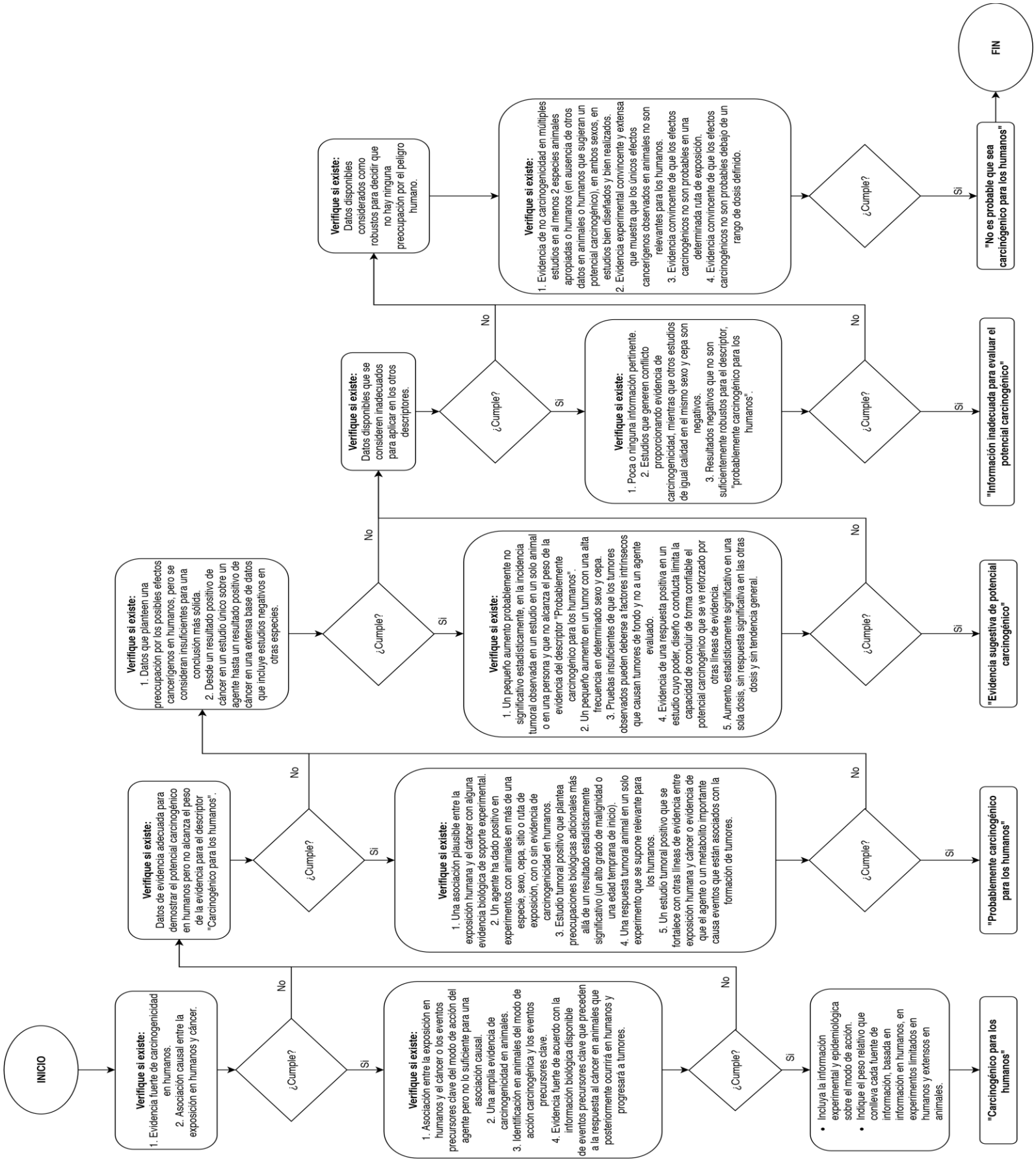

Figura 5. Evaluación del peso de la evidencia

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

5.5.1. Carcinogénico para Humanos

Este descriptor indica que hay evidencia fuerte de carcinogenicidad en humanos, cubre diferentes combinaciones de evidencia:

- Este descriptor es apropiado cuando hay evidencia epidemiológica convincente de una asociación causal entre la exposición en humanos y el cáncer.
- De forma excepcional, este descriptor será apropiado cuando la evidencia epidemiológica tiene un peso menor, pero se fortalece por otras líneas de evidencia. Puede ser usado cuando se cumplen todas las condiciones siguientes:
    - Existe evidencia fuerte de la asociación entre la exposición en humanos y el cáncer o los eventos clave precursores del MOA de la sustancia, pero no es suficiente para una asociación causal.
    - Hay evidencia extensiva de carcinogenicidad en animales.
    - El MOA y los eventos clave precursores del cáncer han sido identificados en animales.
    - Hay evidencia fuerte de que los eventos clave precursores de la respuesta tumoral en animales, ocurrirían en humanos y progresarían a cáncer, esto con base en la información biológica disponible.

5.5.2. Probable de ser carcinogénico en humanos

Este descriptor se debe usar cuando el peso de la evidencia es adecuado para demostrar el potencial carcinogénico en humanos, pero no logra el peso de evidencia del descriptor "*carcinogénico en humanos*". La evidencia que se considera adecuada para este descriptor cubre un amplio espectro:

- Se demuestra una asociación plausible (pero no definitivamente causal) entre la exposición en humanos y el cáncer, en la mayoría de los casos con respaldo de evidencia biológica y experimental, pero no necesariamente de datos de carcinogenicidad en animales.
- Una sustancia que haya presentado resultados positivos en experimentación animal en más de una especie, sexo, cepa, sitio o ruta de exposición, con o sin evidencia de carcinogenicidad en humanos.

- Un estudio de tumor positivo que plantea una preocupación biológica adicional, más allá del resultado estadísticamente significativo, por ejemplo, un alto grado de malignidad o una edad de aparición temprana.
- Una respuesta tumoral poco frecuente observada en un estudio que se asume es relevante en humanos; o
- Un estudio con hallazgos positivos para tumor que se fortalece por otras líneas de evidencia.

5.5.3. Evidencia sugestiva de potencial carcinogénico

Este es un descriptor de la base de datos, su uso es apropiado cuando el peso de la evidencia es sugestivo de carcinogenicidad y se genera preocupación por los efectos carcinogénicos potenciales en humanos, pero los datos evaluados no son suficientes para obtener conclusiones fuertes. Este descriptor abarca un espectro de evidencia asociado con niveles variables de preocupación para carcinogenicidad que pueden ir desde un resultado positivo para cáncer en el único estudio para la sustancia, hasta un resultado positivo para cáncer en una base de datos extensa que incluye resultados negativos en otras especies.

5.5.4. Información inadecuada para evaluar el potencial carcinogénico

Este es un descriptor de la base de datos que es apropiado cuando la información disponible se considera inadecuada para aplicar alguno de los otros descriptores, se espera, en general, que estudios adicionales proporcionen un mayor entendimiento. A continuación, se presentan algunos ejemplos:

- Poca o ninguna información pertinente.
- Evidencia contradictoria, esto es, algunos estudios proveen evidencia de carcinogenicidad, pero otros estudios de igual calidad en el mismo sexo y cepa son negativos. Resultados diferentes, es decir, resultados positivos en algunos estudios y resultados negativos en uno o más sistemas experimentales diferentes. Dependiendo del peso general de la evidencia los resultados pueden ser considerados como evidencia sugestiva o evidencia probable.
- Resultados negativos que no son lo suficientemente robustos para el descriptor “No es probable de ser carcinogénico en humanos”.

5.5.5. No es probable que sea carcinogénico para humanos

Este descriptor es apropiado cuando los datos disponibles se consideran robustos para decidir que no hay una base que sustente la preocupación por el peligro en humanos. En algunas instancias se pueden presentar resultados positivos en animales de experimentación que no se presentarían en humanos, o en otros casos, hay evidencia convincente en humanos y en animales de que el agente no es carcinogénico. El criterio de evaluación se puede basar en lo siguiente:

- Evidencia en animales que demuestra ausencia de efectos carcinogénicos en ambos sexos en estudios bien diseñados y desarrollados, en al menos dos especies de animales apropiadas, en ausencia de otros datos en humanos o en animales que sugieran efectos carcinogénicos potenciales.
- Evidencia experimental extensiva y convincente que muestre que el único efecto carcinogénico observado en animales no es relevante en humanos.
- Evidencia convincente que demuestre que los efectos carcinogénicos no son probables por una ruta de exposición particular.
- Evidencia convincente de que los efectos carcinogénicos no se presentarían por debajo de un rango de dosis definida.

5.6. Conclusión de la Caracterización del Peligro

La caracterización del peligro contiene toda la información sobre la sustancia y explica como con base en el peso de la evidencia se llega a esta conclusión. Debe contener como mínimo un resumen de los resultados de la identificación del peligro; identificación de la población susceptible; la conclusión sobre el MOA del agente; el enfoque para iniciar la evaluación de la dosis-respuesta; identificación de las líneas de evidencia disponible, calidad de los datos y coherencia de los resultados desde diferentes niveles de evidencia y finalmente se deben presentar todas las limitaciones y fortalezas halladas. La caracterización del peligro resalta los tópicos más importantes tratados en la evaluación del peligro y plantea la discusión de interpretaciones alternativas de los datos y el grado en el que estas están científicamente soportadas y son consistentes con las guías de evaluación de riesgo. Para finalizar la caracterización del peligro se siguen los parámetros de la (US EPA 2000).

Cuando la conclusión está soportada por el modo de acción, la caracterización del peligro presenta un resumen claro de las conclusiones del MOA. En la caracterización del peligro también se discute la medida en la que la información del MOA está disponible para abordar el riesgo potencial desproporcionado en poblaciones o en etapas de la vida susceptibles, así como el aumento del riesgo potencial con base en interacciones con otras sustancias o estresores.

En la caracterización del peligro se debe incluir:

- Un resumen de los resultados de la evaluación del peligro
- La identificación de poblaciones susceptibles y etapas de la vida, especialmente en feto, lactante y niño.
- Conclusiones sobre el MOA del agente y las implicaciones de seleccionar las aproximaciones para la evaluación dosis – respuesta.
- Identificación de las líneas de evidencia, resaltando la calidad y coherencia de los resultados
- Fortalezas y limitaciones de la evaluación del peligro.

6. Evaluación dosis – Respuesta

La evaluación dosis respuesta estima el riesgo potencial de los humanos a niveles de exposición de interés. Un análisis dosis respuesta se desarrolla generalmente a partir de estudios que reportan datos cuantitativos sobre dosis y respuesta.

La evaluación dosis respuesta para cada tipo de tumor se realiza en dos pasos. El primer paso es un análisis de datos en el rango observable para derivar un punto de partida-POD (evaluación dentro del rango de observación). Este es seguido por la extrapolación a dosis más bajas (paso dos).

La justificación para el análisis cuantitativo debe ser explicada, considerando la incertidumbre en los datos y los resultados de la evaluación del peso de la evidencia. La evaluación dosis respuesta generalmente no se realiza cuando hay evidencia inadecuada para carcinogenicidad en humanos. Sin embargo, el cálculo de un delimitador estimado a partir de un estudio epidemiológico o experimental que no muestre resultados positivos puede indicar el nivel de sensibilidad del estudio y la capacidad para detectar niveles de riesgo de preocupación.

El cáncer es una colección de varias enfermedades que se desarrollan a través de los cambios celulares y tisulares a lo largo del tiempo. El procedimiento de evaluación dosis respuesta basado en la incidencia del tumor rara vez toma en cuenta los efectos de los eventos precursores clave dentro del proceso biológico global debido a la falta de datos empíricos y el entendimiento acerca de esos eventos. Es así como los datos de respuesta incluyen mediciones de eventos precursores clave considerados integrales al proceso carcinogénico en adición a la incidencia del tumor.

6.1. Paso 1: Análisis en el Rango de Observación

Los enfoques para el análisis en el rango de observación de los estudios epidemiológicos están determinados por el tipo de estudio y la forma en que se miden la dosis y la respuesta en el estudio. En ausencia de datos humanos adecuados para el análisis dosis-respuesta, generalmente se utilizan datos en animales. Si hay datos cuantitativos suficientes y una comprensión adecuada del proceso carcinogénico, se puede desarrollar un modelo biológico para relacionar los datos de dosis y respuesta en función de cada agente. De lo contrario, como procedimiento predeterminado, se puede usar un modelo

estándar para ajustar la curva de los datos. El análisis en el rango de observación es usado para establecer un POD cerca del extremo inferior del rango observado (ver Figura 6).

El metaanálisis puede proporcionar un enfoque sistemático para ponderar los estudios positivos y aquellos que no muestran resultados positivos, y calcular una estimación del riesgo global con mayor precisión. Las cuestiones consideradas incluyen la comparabilidad de los estudios, la heterogeneidad entre los estudios y la posibilidad de que un único gran estudio domine el análisis. La confianza en un metaanálisis aumenta cuando considera la calidad del estudio, incluida la definición de la población de estudio y el grupo de comparación, la medición de la exposición, la posible clasificación errónea de la exposición, la adecuación del período de seguimiento y el análisis de los factores de confusión (ver Sección 5.2).

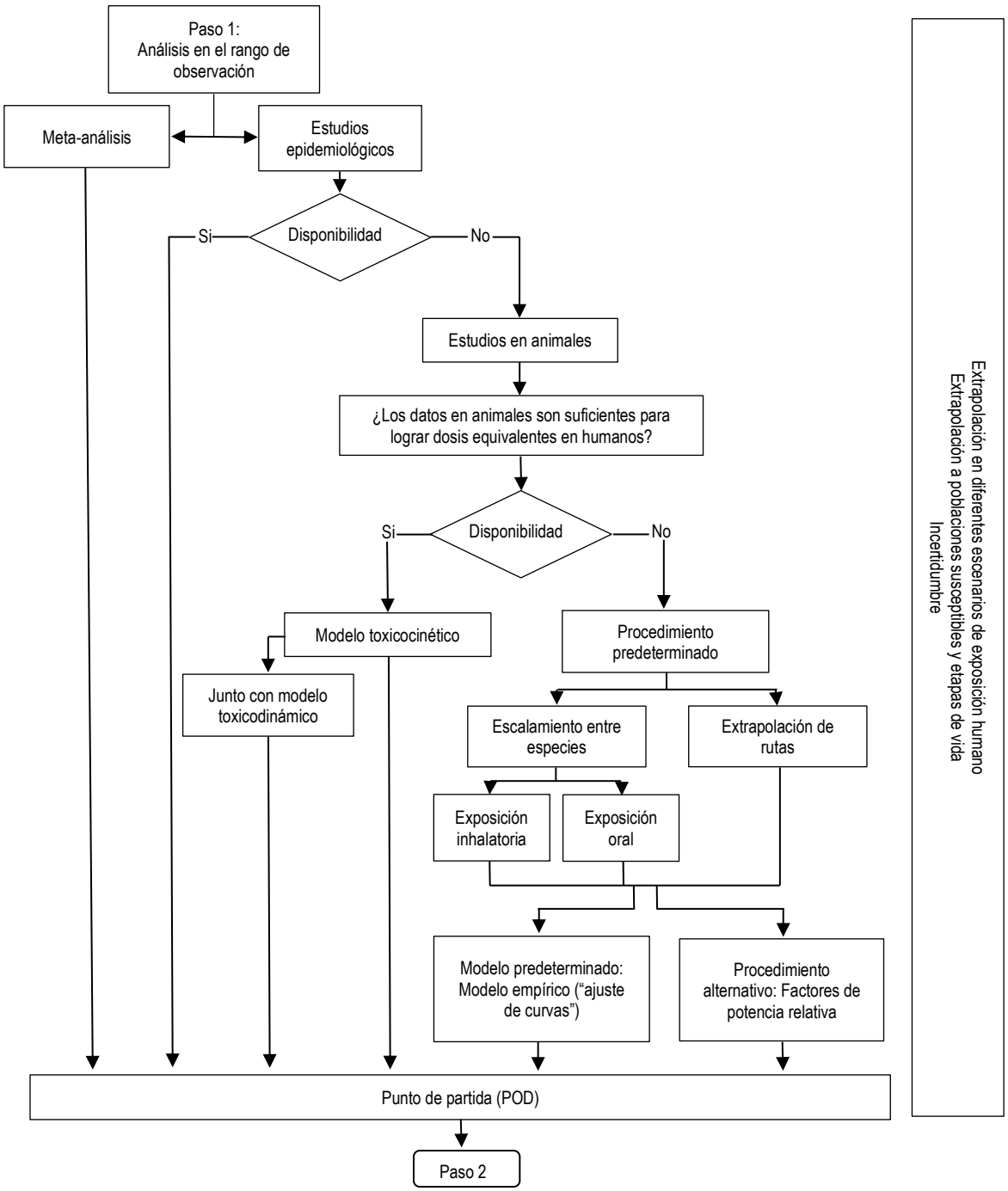

Figura 6. Análisis en el Rango de Observación

Fuente: Adaptado de US EPA 2005.

6.1.1. Análisis de Dosis

Para cada efecto observado, la evaluación dosis respuesta debe iniciar por determinar una dosis medida apropiada (por ejemplo: dosis entregada, carga corporal, área bajo la curva, entre otras); su selección dependerá de la disponibilidad de datos y del conocimiento acerca del modo de acción en el sitio blanco y la incertidumbre involucrada en la estimación y aplicación de medidas alternativas.

La dosis medida especifica:

- El agente medido, preferiblemente el agente activo (agente administrado o un metabolito);
- Proximidad al sitio blanco (concentración de exposición, dosis potencial, dosis interna o dosis entregada, reflejando una mayor proximidad); y
- El componente tiempo de la dosis efectiva (dosis acumulada, promedio de dosis, dosis pico o carga corporal).

El análisis puede basarse sobre estimados de dosis medida animal o dosis medida humana. La evaluación debe describir el enfoque usado para seleccionar una dosis medida y las razones de este enfoque. Sin embargo, el análisis final debe determinar una dosis medida equivalente humana. Cuando sea apropiado, puede ser necesario convertir la dosis medida a través de rutas de exposición.

Para el análisis de dosis se pueden seguir alguna de las siguientes alternativas:

6.1.1.1.*Estandarizando diferentes regímenes de exposición experimental*

La exposición compleja o los regímenes de dosificación a menudo están presentes en estudios experimentales y epidemiológicos. La dosis interna resultante depende de variables como concentración, duración, frecuencia de administración y duración de los períodos de recuperación entre administraciones, así como variables intrínsecas al individuo expuesto, tales como etapa de la vida, tasas de metabolismo y depuración. Para facilitar la comparación de resultados de diferentes diseños de estudio y hacer inferencias acerca de exposiciones humanas, se puede derivar una estimación resumida de la dosis medida de un régimen de exposición complejo.

El modelamiento toxicocinético es el enfoque preferido para estimar las dosis medidas a partir de la exposición. Cuando no se dispone de un modelo robusto, o el propósito de la evaluación no garantiza el desarrollo de un modelo, se usan enfoques más simples (predeterminados). La elección del enfoque se describe durante la formulación del problema (National Research Council, 2014)

Para los estudios de exposición crónica, la exposición acumulativa o la dosis administrada con frecuencia es expresada como un promedio durante la duración del estudio, como una dosis constante. Esta aproximación implica que una dosis alta administrada por un periodo corto es equivalente a una dosis proporcionalmente baja administrada durante una mayor duración. La incertidumbre usualmente aumenta a medida que la duración se hace más corta en relación con la duración del promedio o las dosis intermitentes se vuelven más intensas que la dosis promediada. Además, las dosis durante cualquier periodo susceptible o refractario pueden no ser equivalentes a las dosis en otros periodos. Por estas razones, la exposición acumulativa o la dosis potencial pueden reemplazarse por una medida de dosis más apropiada.

Para los estudios de modo de acción, la dosis medida debe ser calculada a lo largo de una duración que refleje el momento en que se producen los efectos precursores clave. Los estudios de modo de acción son con frecuencia de duración limitada, ya que los precursores se pueden observar después de exposiciones menores a las crónicas. Cuando el régimen de exposición experimental está especificado sobre una base semanal (por ejemplo, 4 horas al día, 5 días en la semana), la exposición diaria puede ser promediada durante la semana, cuando sea apropiado.

Las dosis en los estudios a nivel celular o molecular pueden ser difíciles de relacionar con dosis medidas a nivel de órgano o de organismo. Para este caso se puede emplear el modelamiento toxicocinético.

6.1.1.2. *Datos Toxicocinéticos y Modelamiento*

Objetivo	Dar cuenta de los procesos biológicos que determinan la dosis interna de la forma más completa posible.
Indicación	De elección en ausencia de datos específicos del agente.
Análisis	Se requieren datos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del agente administrado y sus metabolitos. Pueden mejorar la evaluación dosis respuesta revelando y describiendo relaciones no lineales entre la dosis aplicada y la dosis interna, lo cual puede ser atribuido a la toxicocinética involucrada, por ejemplo: saturación o inducción de procesos enzimáticos a altas dosis. En algunos casos, los procesos toxicocinéticos tienden a ser lineales a dosis suficientemente bajas.

	La presentación de los resultados del modelo debe incluir una discusión sobre la confianza y la consideración de la validación del modelo, así como el análisis de la sensibilidad, enfatizando el desempeño predictivo del modelo (hacer un análisis cuantitativo de la incertidumbre, determinando si el modelo está basado en supuestos predeterminados o datos específicos de la sustancia química). Cuando se usa una medida de dosis entregada en una extrapolación de animal a humano, la evaluación discute la confianza de si el tejido blanco y su toxicodinamia es la misma para ambas especies (*ver sección 6.5.*).h Los resultados pueden ser presentados solos como el método preferido de estimación de dosis equivalentes humanas o en paralelo con procedimientos predeterminados, dependiendo de la confianza del modelo.

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

6.1.1.3. *Procedimientos de escalamiento entre especies (procedimientos predeterminados)*

Objetivo	Definir los niveles de exposición para humanos y animales que se espera que produzcan el mismo grado de efecto, teniendo en cuenta las diferencias de escala entre los animales de prueba y los humanos, como el tamaño y la esperanza de vida.
Indicación	Alternativa cuando los datos no son suficientes para soportar un modelo toxicocinético.
Análisis	Exposiciones orales: Las dosis administradas deben ser escaladas de animales a humanos sobre la base de equivalencia de $mg/kg^{3/4}$-d (miligramos del agente normalizado por ¾ de la potencia del peso corporal, por día). Los ¾ de potencia son consistentes con la ciencia actual, incluyendo datos empíricos que permiten la comparación de parámetros fisiológicos clave a través de especies mamíferas. Esto generalmente es más apropiado a bajas dosis, donde los orígenes de no linealidad tales como saturación de la actividad enzimática son menos probables que ocurran. Los datos que soportan el factor de escalamiento $mg/kg^{3/4}$-d fueron derivados para diferencias entre especies y puede que no aplique también a individuos de diferentes tamaños de la misma especie o a diferentes etapas de la vida. Al evaluar los riesgos de la exposición infantil, el factor de escalamiento no usa el peso corporal del niño. Esto refleja varias incertidumbres en la extrapolación de riesgos para niños.
	Exposiciones inhalatorias: Se utilizan modelos de dosimetría predeterminados para extrapolación. Estos modelos involucran el uso de factores fisiológicos y anatómicos específicos de especies relevantes para la forma del agente (por ejemplo, partícula o gas) y son categorizados con respecto a si la respuesta ocurre local o remotamente. Debido a los cambios que ocurren por edades puede ser apropiado evaluar los modelos predeterminados considerando factores fisiológicos y anatómicos representativos de etapas de la vida tempranas.

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

6.1.1.4.*Extrapolación de Rutas*

Fuente: Autores, de información extraída de US EPA, 2005.

Objetivo	Entender cómo la dosis interna y los efectos posteriores dependen de la ruta de exposición.
Indicación	Cuando corresponda, puede ser necesario convertir la dosis medida a través de rutas de exposición.
Análisis	Cuando la extrapolación ruta a ruta es usada, el grado de confianza del evaluador en la extrapolación cualitativa y cuantitativa es discutido en la evaluación y resaltado en la caracterización dosis respuesta.
Particularidades	Para los aspectos cualitativos, el evaluador debe ponderar el grado en que los resultados positivos en una ruta de exposición respaldan el juicio de que se esperarían resultados similares en otra ruta. En general, la confianza en hacer tal juicio es fortalecida cuando los tumores se observan en un sitio distante de la puerta de entrada y cuando la absorción es similar a través de ambas rutas. En la ausencia de datos contrarios, una opción cualitativa predeterminada puede ser usada: si el agente es absorbido a través de una ruta de exposición para dar una dosis interna, este puede ser carcinogénico por esa ruta. Cuando una extrapolación cualitativa puede ser soportada, la extrapolación cuantitativa puede ser problemática debido a la ausencia de datos adecuados. Las diferencias en el proceso biológico entre rutas de exposición pueden ser grandes debido, por ejemplo, al efecto de primer paso y resultados diferentes de diversos patrones de exposición. La extrapolación cuantitativa ruta a ruta de datos de dosis requiere un análisis caso por caso. Cuando se carece de buenos datos del agente, un análisis de extrapolación puede ser basado en lo esperado de propiedades físicas y químicas del agente, propiedades y datos específicos de la ruta para compuestos estructuralmente análogos, o datos de captación del agente *in vitro* o *in vivo*. Modelos de captación ruta a ruta pueden ser aplicados si los parámetros del modelo son adecuados para el compuesto de interés.

6.1.2. Uso de Estudios Epidemiológicos para Determinar un POD

El uso de estudios epidemiológicos tiene como objetivo desarrollar una curva dosis-respuesta a partir de datos humanos, que estime la incidencia de cáncer atribuible a la dosis (según lo estimado por la exposición) del agente.

El análisis puede hacerse por modelos lineales en el rango de observación (también cuando existen datos agrupados), aunque cuando un modelo lineal se adapta mal, se consideran modelos más flexibles que permiten una baja dosis de linealidad, por ejemplo, un modelo lineal-cuadrático o un modelo de Hill.

Debido a que las tasas de supervivencia varían para diferentes cánceres, el análisis puede mejorarse ajustando las cifras de mortalidad para reflejar la relación entre incidencia y mortalidad.

En algunos casos, el agente químico puede tener efectos de interacción discernibles con otro agente, lo que permite estimar la contribución de cada uno como factor de riesgo para los efectos del otro. Por ejemplo, los riesgos competitivos en una población de estudio pueden limitar la incidencia observada de cáncer, mientras que los efectos aditivos pueden conducir a un aumento en la aparición de cáncer.

Los grupos de comparación que no están libres de la exposición al agente pueden sesgar las estimaciones de riesgo hacia cero. El análisis puede mejorarse considerando las exposiciones de fondo en los grupos expuestos y de comparación. El período de latencia para la mayoría de los cánceres implica que las exposiciones inmediatamente anteriores a la detección de un tumor tendrían menos probabilidades de haber contribuido a su desarrollo y, por lo tanto, pueden contar menos en el análisis. Es posible que los sujetos del estudio que estuvieron expuestos por primera vez cerca del final del estudio no hayan tenido tiempo suficiente desde que se desarrolló la exposición al cáncer; por lo tanto, el análisis de sus datos puede ser similar al análisis de datos para aquellos que no estuvieron expuestos. Sin embargo, para los carcinógenos que actúan en múltiples etapas del proceso carcinogénico, especialmente en las etapas posteriores, todos los períodos de exposición, incluidas las exposiciones recientes, pueden ser importantes.

Algunos diseños de estudio arrojan una caracterización parcial del riesgo global: cuando investigan solo un efecto (típico de estudios de casos y controles), solo un segmento de población (por ejemplo, trabajadores masculinos o trabajadores de una clase socioeconómica), o solo una etapa de vida (por ejemplo, leucemia infantil después de la exposición materna al agua potable contaminada). Para obtener una caracterización más completa, incluir los riesgos de otros cánceres, estimaciones de otros estudios para otros tipos de cáncer, segmentos de población o estadios de vida (ver sección 6.4).

6.1.3. Modelos Toxicodinámicos con Base Biológica

Son modelos que tienen en cuenta los procesos biológicos involucrados en una respuesta. Estos modelos contribuyen a la evaluación dosis-respuesta al revelar y describir las relaciones no lineales entre la dosis interna y la respuesta al cáncer. El modelado toxicodinámico se usa cuando hay datos suficientes para determinar el modo de acción (ver sección 5.4) y respaldar cuantitativamente los parámetros del modelo que representan tasas y otras cantidades asociadas con los eventos precursores clave del MOA. Por ejemplo, un modelo que incluye proliferación celular puede usarse para explorar hasta qué punto los pequeños aumentos en la tasa de proliferación celular

pueden conducir a grandes incidencias tumorales de por vida (Gaylor and Zheng, 1996) (ver sección 6.1.6).

Si se desarrolla un nuevo modelo para un agente específico, se debe incluir información extensa sobre el agente y es necesaria la revisión por pares; la revisión debería incluir un examen de las bases científicas que respaldan el modelo y una evaluación independiente del desempeño del modelo. Si existe un modelo estándar para el MOA del agente, el modelo se puede adaptar para el agente mediante el uso de datos específicos del agente para estimar los parámetros del modelo. Un ejemplo es el modelo de expansión clonal en dos etapas.

Cuando los parámetros del modelo se estiman a partir de los datos de incidencia de tumores, a menudo ocurre que diferentes combinaciones de estimaciones de parámetros arrojan resultados similares en el rango observado. Por esta razón, los parámetros críticos (por ejemplo, las tasas de mutación y las tasas de nacimiento y muerte celular) se estiman a partir de estudios de laboratorio y no por ajuste de curvas a los datos de incidencia de tumores. Este enfoque reduce la incertidumbre del modelo (ver sección 6.5), asegura que el modelo no da respuestas que son biológicamente irreales, y da solidez de los resultados.

6.1.4. Modelamiento Empírico (“ajuste de curvas”)

Se usa cuando no se dispone de un modelo toxicodinámico o cuando el propósito de la evaluación no garantiza su desarrollo. Un modelo puede ser ajustado a los datos de incidencia del tumor o de un evento precursor clave. La bondad del ajuste a las observaciones experimentales no es un medio efectivo para discriminar entre modelos que encajen con los datos de manera adecuada.

Existen diferentes modelos de ajuste de curvas, los cuales pueden presentar problemas como llevar a diferencias “varias veces” en el riesgo estimado en el extremo inferior del rango observado. Otro problema ocurre cuando se presenta una multitud de alternativas sin contexto suficiente para hacer un juicio racional acerca de las alternativas. Esta forma de incertidumbre del modelo refleja principalmente la disponibilidad de diferentes modelos de computador y la carencia de información biológica acerca del agente que se está evaluando y del proceso de carcinogénesis en general. Generalmente no hay base biológica para escoger entre modelos alternativos de ajuste de curvas; sin embargo, en situaciones en donde hay modelos alternativos con soporte biológico importante, estos deben ser presentados junto con sus fortalezas e incertidumbres.

Los datos cuantitativos sobre precursores pueden usarse en conjunto con, o en lugar de, los datos sobre incidencia de tumores para extender la curva dosis-respuesta a dosis más bajas. Las tasas de eventos moleculares tales como mutación o proliferación celular o transducción de señales deberían ser usadas con precaución, debido a que es difícil relacionar dichas tasas con cambios generales en células o tejidos. Los tiempos de las observaciones de estos fenómenos, al igual que el tipo de células involucradas, están ligados con otros eventos precursores para garantizar que la medida sea verdaderamente un evento clave (ver sección 5.4).

Para datos de incidencia sobre tumores o un precursor, se usa un procedimiento empírico establecido para brindar objetividad y consistencia entre evaluaciones. El procedimiento modela la incidencia, corregida para antecedentes, como una función aumentada de la dosis. Los modelos son suficientemente flexibles en el rango observado para ajustar las series de datos lineales y no lineales. Juicios adicionales y análisis alternativos se usan cuando el procedimiento falla en dar resultados confiables; por ejemplo, cuando el ajuste de un modelo es pobre, la dosis más alta a menudo se omite en casos donde se juzga que la dosis más alta refleja una toxicidad que compite y que es más relevante a dosis altas que a dosis más bajas o cuando hay diferencias grandes en la supervivencia a través de grupos de dosis.

Para datos continuos sobre efectos de precursores clave, los modelos empíricos pueden escogerse sobre la base de la estructura de los datos. Las razones para la elección del modelo, las alternativas consideradas y rechazadas, y una discusión de la incertidumbre del modelo se incluyen en la caracterización de la dosis-respuesta.

6.1.5. Factores de Potencia Relativos

Los factores de potencia relativos se usan para una clase de agentes bien definida que opera a través de un modo de acción común con un mismo resultado. Se realiza una evaluación dosis respuesta completa para el agente mejor estudiado de la clase, que sirve como índice químico al cual se vinculan los otros agentes de la clase mediante factores de potencia relativos que están basados en características como los resultados toxicológicos relativos, tasas metabólicas relativas, tasas de absorción relativas, relación estructura actividad cuantitativa o características de unión del receptor. Algunos ejemplos de esta aproximación son los factores de equivalencia de toxicidad para compuestos similares a las dioxinas y los factores de potencia relativos para algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos carcinogénicos. Los factores de equivalencia de toxicidad deben ser validados y acompañados por un análisis de la incertidumbre.

6.1.6. Puntos de Partida (POD)

Para cada tumor se debe estimar un POD – por su sigla en inglés - a partir de los datos observados para marcar el comienzo de la extrapolación a bajas dosis. El POD es una dosis estimada (expresada en términos equivalentes humanos) cerca del extremo inferior del rango observado sin extrapolación sustancial a bajas dosis.

El POD es usado como punto de partida para extrapolaciones y análisis posteriores. Para la extrapolación lineal, el POD es usado para calcular el factor de pendiente (ver sección 6.2.2) y para extrapolación no lineal el POD es usado en el cálculo de una dosis de referencia o concentración de referencia o en algún otro procedimiento de modelado (ver sección 6.2.3). En una caracterización de riesgo, el POD es parte de la determinación de un margen de exposición (ver sección 8). Con los ajustes apropiados, el POD también puede ser útil como la base para clasificaciones de peligros que comparan diferentes agentes o efectos en salud.

Se usa el POD más bajo que está soportado adecuadamente por los datos. Si el POD está por encima de los datos observados, puede fallar en reflejar la forma de la curva dosis respuesta a la dosis más baja y puede introducir sesgos en extrapolaciones posteriores. Por otra parte, si el POD está por debajo de los datos observados, puede introducir incertidumbre al modelo y a los parámetros que incrementa con la distancia entre los datos y el POD (ver sección 6.5). El uso de un POD en el nivel más bajo soportado por los datos busca equilibrar estas consideraciones y puede ser útil para evaluar qué tan bien los datos apoyan las estimaciones de un modelo a un nivel de respuesta particular. Se utiliza información del (los) modelo (s) a una pequeña distancia por debajo del rango observado en lugar de descartar esta información y se utilizan procedimientos de extrapolación en un rango donde el modelo puede proporcionar información útil. Las pruebas estadísticas involucran la relación del estimado central y su límite inferior (tales como Dosis Efectiva$_{xx}$ / Límite Inferior de la Dosis Efectiva $_{xx}$ - EDxx/LEDxx), que pueden ser útiles para evaluar qué tan bien los datos soportan las estimaciones de un modelo en un nivel de respuesta particular (es de tener en cuenta que la capacidad de modelar a un nivel de respuesta particular no es lo mismo que la capacidad del estudio para identificar un aumento en ese nivel de respuesta como estadísticamente significativo).

El POD para extrapolar la relación a los niveles de exposición ambiental de interés, cuando estos últimos están fuera del rango de datos observados, generalmente es el límite inferior del límite de confianza 95% en el nivel de dosis más bajo que puede

respaldarse para modelar según los datos. Es posible enfatizar en los límites estadísticos más bajos en los análisis de selección y en las actividades diseñadas para desarrollar un valor de exposición humano adecuado. Sin embargo, la estimación puntual de la Dosis Efectiva 10% (ED10) o estimación central y los límites estadísticos superiores e inferiores del 95% se deben presentar de manera rutinaria.

Cuando se usan los datos del tumor, se obtiene un POD a partir de las incidencias tumorales modeladas. Los bioensayos de cáncer convencionales, con aproximadamente 50 animales por grupo, generalmente pueden soportar el modelamiento hasta una incidencia incrementada de 1-10%; los estudios epidemiológicos, que tienen tamaños de muestra más grandes, pueden soportar el modelamiento hasta una incidencia por debajo del 1%. Varios modelos comúnmente utilizados para carcinógenos producen estimaciones similares del POD en niveles de respuesta tan bajos como 1%. Por consiguiente, niveles de respuesta por debajo de 10% con frecuencia pueden ser usados como el POD. Como una convención de modelado, el límite más bajo de las dosis asociadas con niveles de respuesta de 1, 5 y 10% pueden ser analizadas, presentadas y consideradas. Para hacer comparaciones a dosis dentro del rango observado, el ED10 y el Límite Inferior (LED10) son también reportados. Estos estimados pueden ser usados, con los ajustes apropiados, en escalas de peligro que comparan diferentes agentes o efectos en la salud. Un Nivel de Efecto Adverso no Observado (NOAEL) generalmente no es usado para evaluar el potencial de respuesta carcinogénica cuando uno o más modelos pueden ser fijados a los datos.

Cuando se tienen disponibles datos de buena calidad de precursores y están claramente vinculados al MOA del compuesto de interés, los modelos que incluyen tumores y sus precursores pueden ser ventajosos para derivar un POD (ver sección 6.1.3). El objetivo es utilizar los datos de precursores para extender el rango observado por debajo de lo que se puede observar en estudios de tumores. Si los datos del precursor se obtienen de muestras pequeñas o si la relación cuantitativa entre tumores y precursores no está bien definida, los datos del tumor proporcionarán un POD más confiable. Los efectos precursores pueden o no ser biológicamente adversos en sí mismos; la intención es considerar no solo los tumores sino también el daño que puede llevar al posterior desarrollo de tumores por el agente. El análisis de los datos continuos puede diferir de los datos discretos, existiendo enfoques alternativos para derivar un POD a partir de datos continuos son discutidos en Murrell et al. (1998).

6.1.7. Caracterización del POD: la narrativa del POD

Como un resumen de un solo punto de una sola curva dosis-respuesta, el POD sólo no transmite toda la información crítica presente en los datos de los que se deriva. Para transmitir una medida de incertidumbre, el POD debe presentarse como una estimación central con límites superior e inferior. Una narrativa del POD resume otras características importantes de la base de datos y el POD que son importantes para tener en cuenta en extrapolaciones de dosis bajas u otros análisis.

- Naturaleza de la respuesta. ¿EL POD está basado en tumores o en un precursor? Si es en tumores, ¿el POD mide la incidencia o mortalidad?, ¿esta medida fue a lo largo de la vida o el estudio fue terminado tempranamente? Esto es variable en todos los casos. La modelación puede proveer una visión cuantitativa sobre estas relaciones, por ejemplo, relacionando un cambio en una respuesta a un precursor con una incidencia de tumor (ver sección 6.1.3). Esto puede ayudar en la evaluación de la significancia biológica de la respuesta al POD y ajustar diferentes POD para hacerlos comparables.

- Nivel de respuesta. ¿Cuál nivel de respuesta está asociado con el POD, por ejemplo, 1% de riesgo de cáncer, 10% de riesgo de cáncer o 10% de cambio en una medida precursora?

- Naturaleza de la población de estudio. ¿El POD está basado en humanos o animales?, ¿qué tan grande es el tamaño de muestra efectivo?, ¿el grupo del estudio es representativo de la población general, de trabajadores adultos saludables o de un grupo susceptible?, ¿ambos sexos están representados?, ¿la exposición ocurrió durante una etapa susceptible de la vida?

- Pendiente de la curva dosis respuesta en el POD. ¿Cómo cambia la respuesta cuando la dosis se reduce por debajo del POD? Una pendiente pronunciada indica que el riesgo disminuye rápidamente cuando se reduce la dosis. Por otra parte, una pendiente pronunciada también indica que los errores en la evaluación de la exposición pueden generar grandes errores en la estimación del riesgo. Ambos aspectos de la pendiente son importantes. La pendiente también indica si las curvas dosis respuesta para diferentes efectos probablemente se cruzan por debajo del POD. Este cruzamiento, el cual puede ser inferido a partir de pendientes de curvas a una respuesta del 10%, muestra cómo considerando la pendiente puede llevar a mejores inferencias acerca de los efectos predominantes

a dosis bajas. Los datos del modo de acción pueden también ser útiles; la información cuantitativa acerca de los eventos precursores clave puede ser usada para describir cómo el riesgo disminuye cuando se reduce la dosis por debajo del POD.

- Relación del POD con otros cánceres. ¿Cómo se relaciona el POD para este cáncer con el POD para otros tipos de cáncer observados en la base de datos? Por ejemplo, un POD basado en trabajadores hombres no refleja las implicaciones de tumores mamarios en ratas o ratones hembra.

- Extensión de la base de datos general de cáncer. ¿Se han estudiado adecuadamente las posibles respuestas al cáncer (por ejemplo, fueron todos los tejidos examinados) o la base de datos está limitada a efectos particulares, segmentos de población o etapas de vida?, ¿los datos del modo de acción sugieren un potencial de cáncer no observado en la base de datos (por ejemplo, la disrupción de rutas endocrinas particulares llevando a tipos de cáncer relacionados)?

6.2. Paso 2: Extrapolación a Bajas Dosis

El propósito de la extrapolación a bajas dosis es proveer tanta información como sea posible acerca del riesgo en el rango de dosis por debajo de los datos observados. Las formas más versátiles de extrapolación de dosis baja son los modelos de dosis-respuesta que caracterizan el riesgo como una probabilidad en un rango de niveles de exposición ambiental.

Cuando un modelo dosis-respuesta no se desarrolla para dosis más bajas, otra forma de dicha extrapolación es una evaluación de seguridad que caracteriza una dosis o nivel de exposición que probablemente no tenga un riesgo apreciable de efectos nocivos. Esta estimación no caracteriza explícitamente los riesgos por encima o por debajo de esa dosis. En este momento, la evaluación de seguridad es el enfoque predeterminado para los tumores que surgen a través de un modo de acción no lineal (ver Figura 7).

6.2.1. Extrapolación Usando Modelos Toxicodinámicos

El enfoque preferido es desarrollar un modelo toxicodinámico del modo de acción del agente y usar ese modelo para extrapolarlo a dosis más bajas. El grado de extrapolación

se rige por un análisis de la incertidumbre del modelo, donde los modelos alternativos que se ajustan de manera similar en el rango observado pueden ser divergentes por debajo de ese rango (ver sección 6.5). Es probable una divergencia sustancial cuando los parámetros del modelo se estiman a partir de los datos de incidencia de tumores, de modo que las diferentes combinaciones de estimaciones de parámetros producen ajustes similares en el rango observado, pero tienen implicaciones diferentes en dosis más bajas. Se puede usar un análisis de incertidumbre del modelo para determinar el rango donde se admite la extrapolación usando el modelo toxicodinámico y donde una extrapolación adicional se basaría en un modelo lineal o no lineal predeterminado, según corresponda (ver secciones 6.2.2 y 6.2.3).

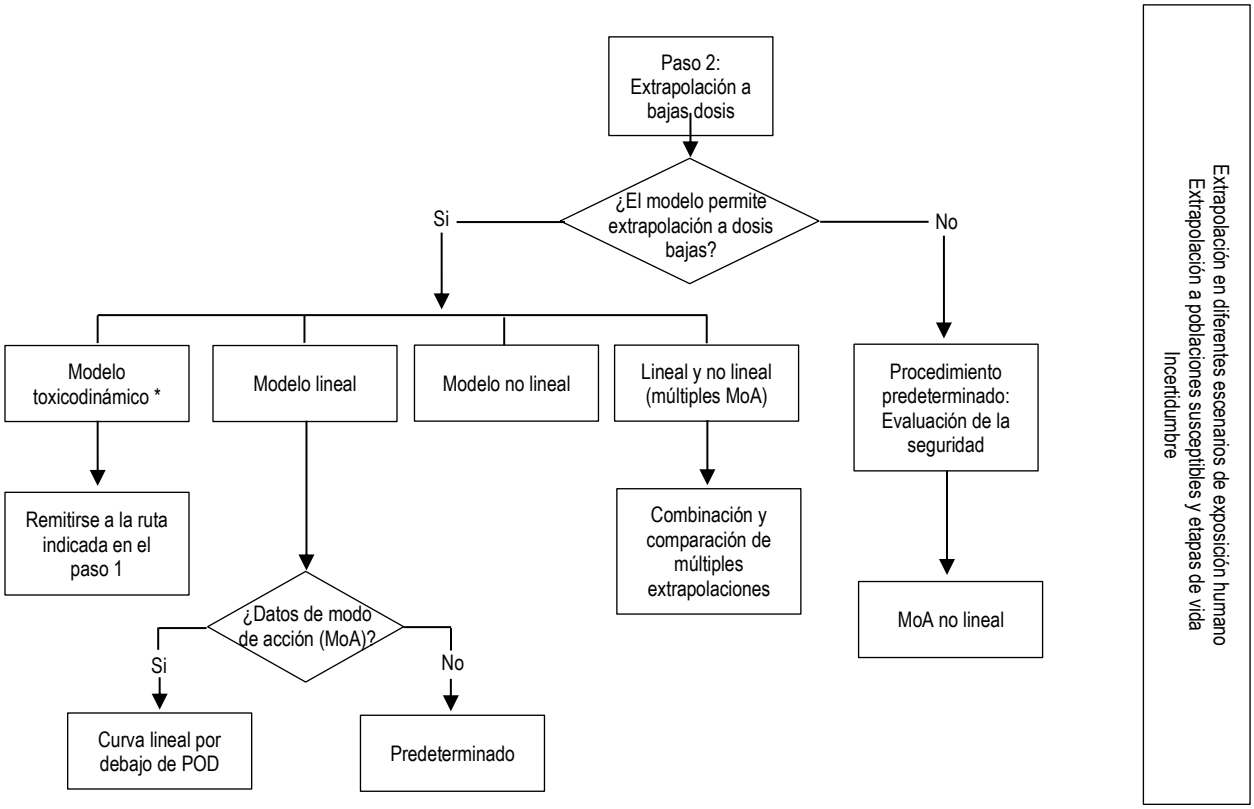

Figura 7. Extrapolación a bajas dosis

Fuente: Adaptado de US EPA 2005.

6.2.2. Modelo Lineal de Extrapolación Usando una Dosis Baja

La extrapolación lineal es frecuentemente usada en dos circunstancias distintas:

(1) Cuando hay datos que indican que la curva dosis-respuesta tiene un componente lineal debajo del POD; por ejemplo, para un carcinógeno directamente reactivo con el

ADN que parece tener una curva dosis-respuesta lineal a niveles relevantes de exposición.

(2) Como valor predeterminado para un sitio del tumor donde el modo de acción no es establecido.

Para la extrapolación lineal, se debe dibujar una línea desde el POD al origen, corregida para los antecedentes. Esto implica una relación proporcional (lineal) entre el riesgo y la dosis en dosis bajas (tener en cuenta que la curva dosis-respuesta generalmente no es lineal en dosis más altas). La pendiente de esta línea, conocida como factor de pendiente, es una estimación de límite superior de riesgo por incremento de dosis que puede utilizarse para estimar las probabilidades de riesgo para diferentes niveles de exposición. El factor de pendiente es igual a 0.01 / LED01 si el LED01 se usa como POD.

Las estimaciones de riesgo de la unidad expresan la pendiente en términos de g/L de agua potable o g/m^3 o ppm de aire. En general, el riesgo de la unidad de agua potable se deriva al convertir un factor de pendiente de unidades de mg / kg-d a unidades de g/L, mientras que un riesgo de unidad de inhalación se desarrolla directamente a partir de un análisis dosis-respuesta usando concentraciones humanas equivalentes, expresadas en unidades de g/m^3. Las estimaciones de riesgo de la unidad a menudo asumen una tasa de admisión estándar (L/día de agua potable o m^3 / día de aire) y peso corporal (kg), que puede ser necesario conciliar con los factores de exposición para la población de interés en una evaluación de exposición (ver sección 8). Alternativamente, cuando el factor de pendiente para la inhalación está en unidades de ppm, a veces se puede denominar el riesgo de la unidad de inhalación. Aunque los riesgos unitarios no se han calculado en el pasado para exposiciones dérmicas, también son importantes tanto las exposiciones que se absorben hacia la circulación sistémica como las que permanecen en contacto con la piel.

Las dosis específicas de riesgo se derivan del factor pendiente o del riesgo unitario para estimar la dosis asociada con un nivel de riesgo específico, por ejemplo, un aumento en el riesgo de por vida de uno en un millón.

6.2.3. Extrapolación no Lineal a Dosis Bajas

Un método de extrapolación no lineal puede ser usado para casos con datos suficientes para determinar el modo de acción y para concluir que este no es lineal a dosis bajas, pero sin datos suficientes para soportar un modelo toxicodinámico que pueda ser lineal

o no lineal a dosis bajas. La extrapolación no lineal con un soporte biológico importante puede ser presentada en adición a la aproximación lineal cuando los datos disponibles y el peso de la evidencia soportan la aproximación no lineal, pero los datos no son lo suficientemente fuertes para determinar el modo de acción aplicando el MOA marco de referencia de la EPA. Si el MOA y otra información pueden soportar un modelo químico específico a bajas dosis, este es preferible a los procedimientos predeterminados.

Para los casos donde los tumores se originan a través de un modo de acción no lineal, una dosis de referencia oral o una concentración de referencia inhalatoria, o ambas, debe ser desarrollada de acuerdo con la práctica establecida por la EPA para desarrollar tales valores, tomando en consideración los factores resumidos en la caracterización del POD (ver sección 6.1.7).

6.2.4. Comparación y Combinación de Múltiples Extrapolaciones

Cuando se pueden desarrollar múltiples estimaciones, todas las series de datos deben ser consideradas y hacer un juicio sobre como representar mejor el riesgo de cáncer en humanos. Algunas opciones para presentar los resultados incluyen:

- adicionando estimaciones de riesgo derivadas de diferentes sitios del tumor,
- combinando datos de diferentes series de datos en un análisis articulado,
- combinando respuestas que operan a través de un modo de acción común,
- representando la respuesta total en cada experimento contando los animales con cualquier tumor mostrando un incremento estadísticamente significativo,
- presentando un rango de resultados de múltiples series de datos (en este caso, la evaluación dosis respuesta incluye una orientación sobre cómo elegir un valor apropiado del rango),
- eligiendo una sola serie de datos si este puede ser justificado como el más representativo de la respuesta total en humanos, o
- una combinación de estas opciones.

Comparación cruzada de estimaciones de estudios humanos y animales pueden proveer una valiosa perspectiva del riesgo:

- calculando un factor de pendiente derivado de estudios animales, para estimar el riesgo esperado en un estudio humano puede proveer información con la cual

evaluar el diseño del estudio en humanos, por ejemplo: el nivel de exposición adecuado y el tamaño de muestra.

- calculando un factor de pendiente en el límite superior de un estudio humano que no muestre resultados positivos pero que tenga buena información de la exposición, al compararlo con un factor de pendiente derivado de estudios animales puede indicar si los estudios en animales y humanos son consistentes.

6.3. Extrapolación en Diferentes Escenarios de Exposición Humana

Se recomienda usar la dosis acumulada recibida a lo largo de la vida, expresada como exposición promedio diaria repartida a lo largo de la vida, como una medida apropiada de la exposición a un carcinógeno. Es decir, se asume que una dosis alta de un carcinógeno recibido durante un corto período de tiempo es equivalente a una dosis baja correspondiente durante toda la vida. Para los escenarios de exposición humana de por vida que involucran niveles intermitentes o variables de exposición, la práctica predominante ha sido evaluar la exposición mediante el cálculo de una exposición o dosis diaria promedio para toda la vida.

Para los escenarios de exposición humana menores a la exposición de por vida, se utiliza la exposición o dosis diaria promedio de por vida. El uso de estas medidas de exposición se hace teniendo en cuenta las evaluaciones lineales de cáncer a dosis bajas. Sin embargo, puede ser apropiado promediar durante la duración de una etapa de vida o una ventana crítica de exposición. Si bien se han desarrollado otros enfoques para este escenario, no existe un marco común de evaluación; no obstante, Felter et al proponen un marco frente al cual está pendiente el desarrollo de estudios de caso para validar el árbol de decisiones y su aplicación práctica.

El modelamiento toxicocinético puede investigar las diferencias en la dosis interna entre la exposición a corto y largo plazo o entre la exposición intermitente y constante. La persistencia en el cuerpo puede ser útil para explicar los efectos a largo plazo resultantes de exposiciones a corto plazo.

Para los análisis no lineales de cáncer, puede ser apropiado evaluar la exposición mediante el cálculo de una dosis diaria que se promedia sobre la duración de la exposición para el estudio (ver sección 6.1.1.1.).

6.4. Extrapolación a Poblaciones Susceptibles y Etapas de la Vida

Para una población susceptible, se pueden esperar riesgos más altos a partir de las exposiciones en cualquier momento de la vida, mientras que, para una etapa de la vida susceptible, se pueden esperar mayores riesgos por exposiciones durante solo una parte de la vida. Se debe usar un enfoque escalonado para abordar las poblaciones susceptibles y las etapas de vida (ver Figura 8). Se recomienda revisar la guía suplementaria de la EPA para evaluar la susceptibilidad de exposición temprana a carcinógenos (US EPA, 2005a).

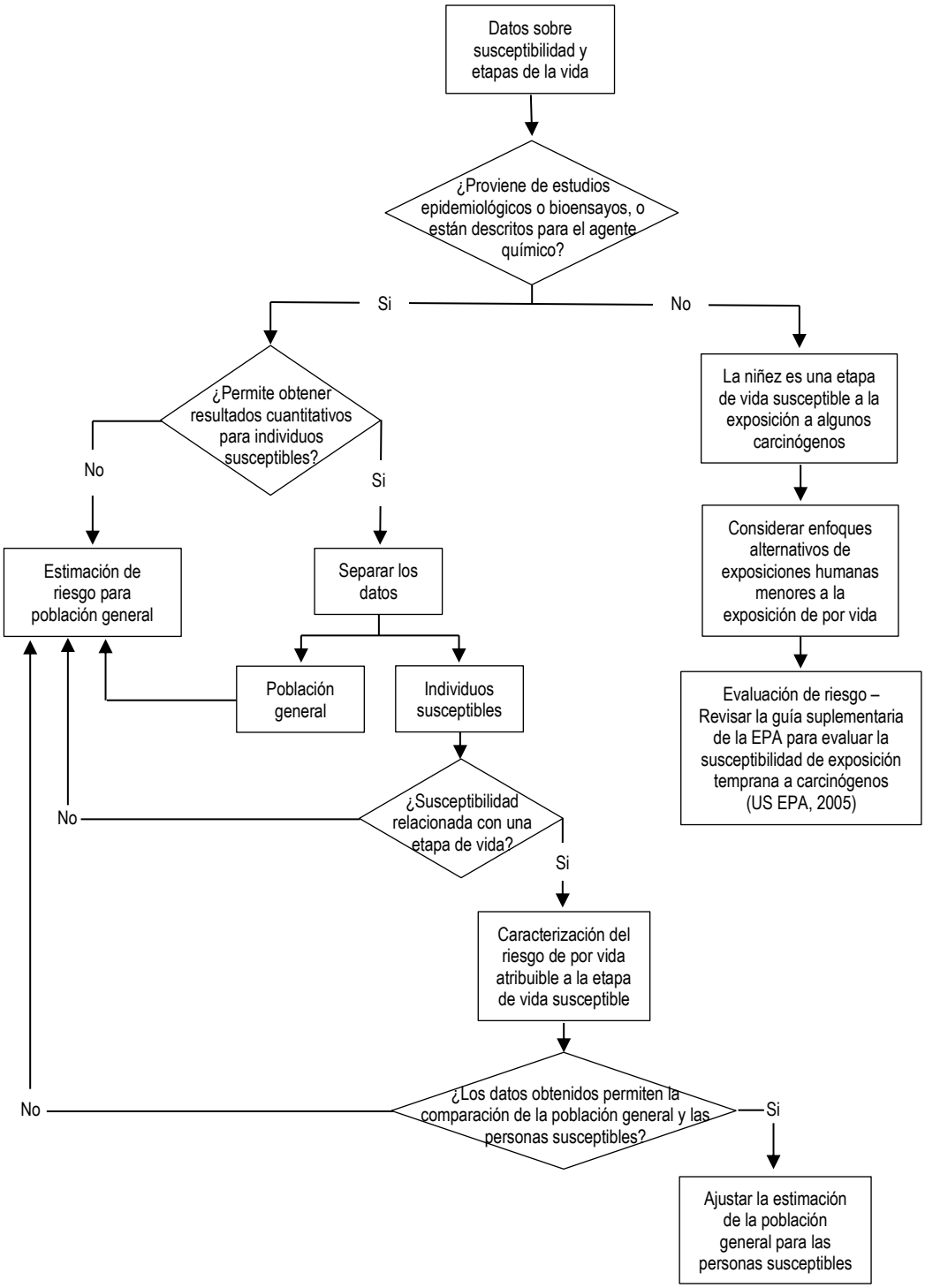

Figura 8. Extrapolación a poblaciones susceptibles y etapas de la vida

Fuente: Adaptado de US EPA 2005.

6.5. Incertidumbre

La caracterización adecuada de la incertidumbre es esencial en la evaluación del riesgo. Una evaluación que omite o subestime la incertidumbre puede dejar una falsa sensación de confianza en las estimaciones de riesgo. Sin embargo, un alto nivel de incertidumbre no implica que una evaluación de riesgos o una acción de gestión de riesgos deba ser retrasada. Las evaluaciones deben discutir las incertidumbres sustanciales encontradas en el análisis, distinguiendo entre las siguientes:

6.5.1. Incertidumbre del Modelo

La incertidumbre del modelo se refiere a la falta de conocimiento necesario para determinar cuál es la teoría científica correcta sobre la cuál basar un modelo. Fuentes de incertidumbre:

- Alternativas para la estructura del modelo
- Dosis medidas
- Enfoques de extrapolación
- Si los datos indirectos son apropiados (Ej., usar datos de adultos para hacer inferencias en niños)
- El uso de modelos animales como sustituto para humanos
- La influencia de las diferencias entre especies en metabolismo y fisiología
- El uso de efectos observados en dosis altas como indicador del potencial para los efectos a dosis más bajas
- El efecto de la extrapolación lineal o no lineal para estimar los riesgos
- El uso de pequeñas muestras y subgrupos para hacer inferencias sobre poblaciones humanas enteras o subpoblaciones con susceptibilidades diferenciadas
- El uso de regímenes experimentales de exposición para hacer inferencias sobre diferentes escenarios de exposición humana
- Los modelos toxicocinéticos y toxicodinámicos generalmente se basan en la concordancia de sitio entre las especies, pero como existen diversos agentes que causan diferentes tipos de cáncer en diferentes especies, la evaluación debe analizar los datos relevantes que se relacionan con esta forma de incertidumbre del modelo

Como la magnitud total de incertidumbre del modelo generalmente no se puede cuantificar, se obtiene una caracterización parcial comparando los resultados de modelos alternativos. La incertidumbre del modelo se expresa mediante la comparación de análisis separados de cada modelo, junto con una declaración de probabilidad subjetiva, en lo posible, de la probabilidad de que cada modelo sea correcto.

6.5.2. Incertidumbre de los Parámetros

La incertidumbre de los parámetros se refiere a la falta de conocimiento sobre los valores de los parámetros de un modelo. Esto lleva a una distribución de valores para cada parámetro. Fuentes de incertidumbre:

- Errores de medición aleatorios
- Errores de medición sistemáticos
- Uso de datos sustitutos en lugar de mediciones directas
- Clasificación errónea del estado de exposición
- Errores de muestreo aleatorios
- Uso de una muestra no representativa

6.5.3. Variación Humana

La variación humana, que se refiere a las diferencias de persona a persona en la susceptibilidad biológica o en la exposición. Es una realidad que puede ser caracterizada, pero no reducida; sin embargo, la incertidumbre que la rodea puede ser reducida con base en investigaciones adicionales que soporten un modelo o mejore la estimación de un parámetro.

6.5.4. Evaluación Probabilística de Riesgo

La evaluación probabilística del riesgo, la cual se puede desarrollar a través de la evaluación de exposición y en la evaluación dosis-respuesta, como se resume en la Figura 9.

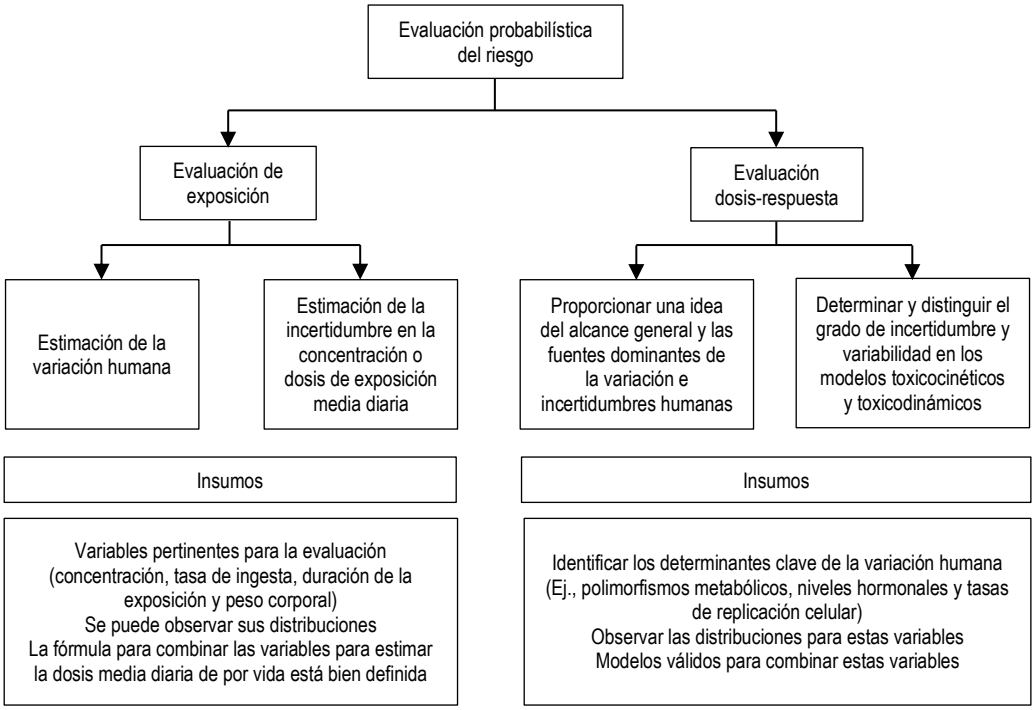

Figura 9. Evaluación probabilística del riesgo

Fuente: Adaptado de US EPA 2005.

6.6. Caracterización Dosis – Respuesta

Esta información se extrae de una caracterización completa de riesgo y debe incluir:

- Presentación de las estimaciones recomendadas (factores de pendiente, dosis de referencia, concentraciones de referencia) y alternativas con apoyo biológico significativo
- Resumen de los datos que respaldan estas estimaciones
- Resumen y explicación de los enfoques de modelado utilizados
- Descripción de cualquier característica especial como el desarrollo y la consolidación de estimaciones múltiples (ver sección 6.2.4)
- La narrativa del POD (ver sección 6.1.7)
- Resumen de las claves fallidas
- Identificación de poblaciones susceptibles o etapas de vida y cuantificación de su susceptibilidad diferenciada

- Discusión sobre los puntos fuertes y las limitaciones de la evaluación dosis-respuesta, destacando los problemas importantes en el desarrollo de las estimaciones de riesgo, los enfoques alternativos considerados plausibles y la forma en que se resolvieron estos problemas

Todas las estimaciones deben ir acompañadas del peso de la evidencia del descriptor y su narrativa (ver sección 5.5) para transmitir una sensación de incertidumbre cualitativa sobre si el agente puede o no ser carcinogénico.

Los factores de pendiente generalmente representan un límite superior en el riesgo promedio en una población o el riesgo para un individuo seleccionado al azar. El uso de límites superiores generalmente se considera un enfoque de protección de la salud para cubrir el riesgo para individuos susceptibles, aunque el cálculo de límites superiores no se basa en datos de susceptibilidad. La evaluación dosis-respuesta caracteriza el alcance de estas variaciones.

Dependiendo de los datos de apoyo y el enfoque de modelamiento, un factor de pendiente puede tener una combinación de características que tendrán tres tendencias:

Rasgos que tienden a sobreestimar el riesgo	Rasgos que tienden a subestimar el riesgo	Rasgos que de manera inherente ni sobreestiman ni subestiman el riesgo
El factor de pendiente se deriva de datos sobre una cepa animal altamente susceptible. La extrapolación lineal se usa por defecto y se extiende en varios órdenes de magnitud. Se elige el mayor de varios factores de pendiente.	Ante varios tipos de tumores observados el factor de pendiente se basa en un subconjunto de ellos. El diseño del estudio no incluye la exposición durante una etapa de la vida susceptible. La población del estudio es de susceptibilidad inferior a la media. Existe una clasificación errónea de exposición aleatoria o error de medición de exposición aleatoria en el estudio del cual se deriva el factor de pendiente.	El factor de pendiente se deriva de los datos en humanos o en una cepa animal que responde como los humanos. La extrapolación lineal es apropiada para el modo de acción del agente. Las exposiciones ambientales son cercanas a los datos observados. Se promedian varios factores de pendiente para el mismo tumor o se deriva un factor de pendiente a partir de datos combinados de varios estudios. El factor de pendiente se deriva del único estudio adecuado.

7. Evaluación de la Exposición

La evaluación de la exposición es la determinación cualitativa y cuantitativa de la magnitud, la frecuencia, la duración de la exposición y la dosis interna. Esta información debe ser analizada en conjunto con las pautas específicas para la evaluación de la exposición del marco para evaluación de cáncer (ver apartado 6.4) (IPCS, 1999).

La evaluación de la exposición generalmente consta de cuatro pasos principales: definir las preguntas de la evaluación, seleccionar o desarrollar los modelos conceptuales y matemáticos, recopilar datos o seleccionar y evaluar los datos disponibles, y la evaluación de la exposición (Figura 10). Estos pasos deben ser descritos de forma completa incluyendo las fuentes, rutas de exposición, la descripción completa de las poblaciones evaluadas, subpoblaciones o etapa de la vida altamente expuestas o susceptibles (US EPA, 2005; US EPA 2011).

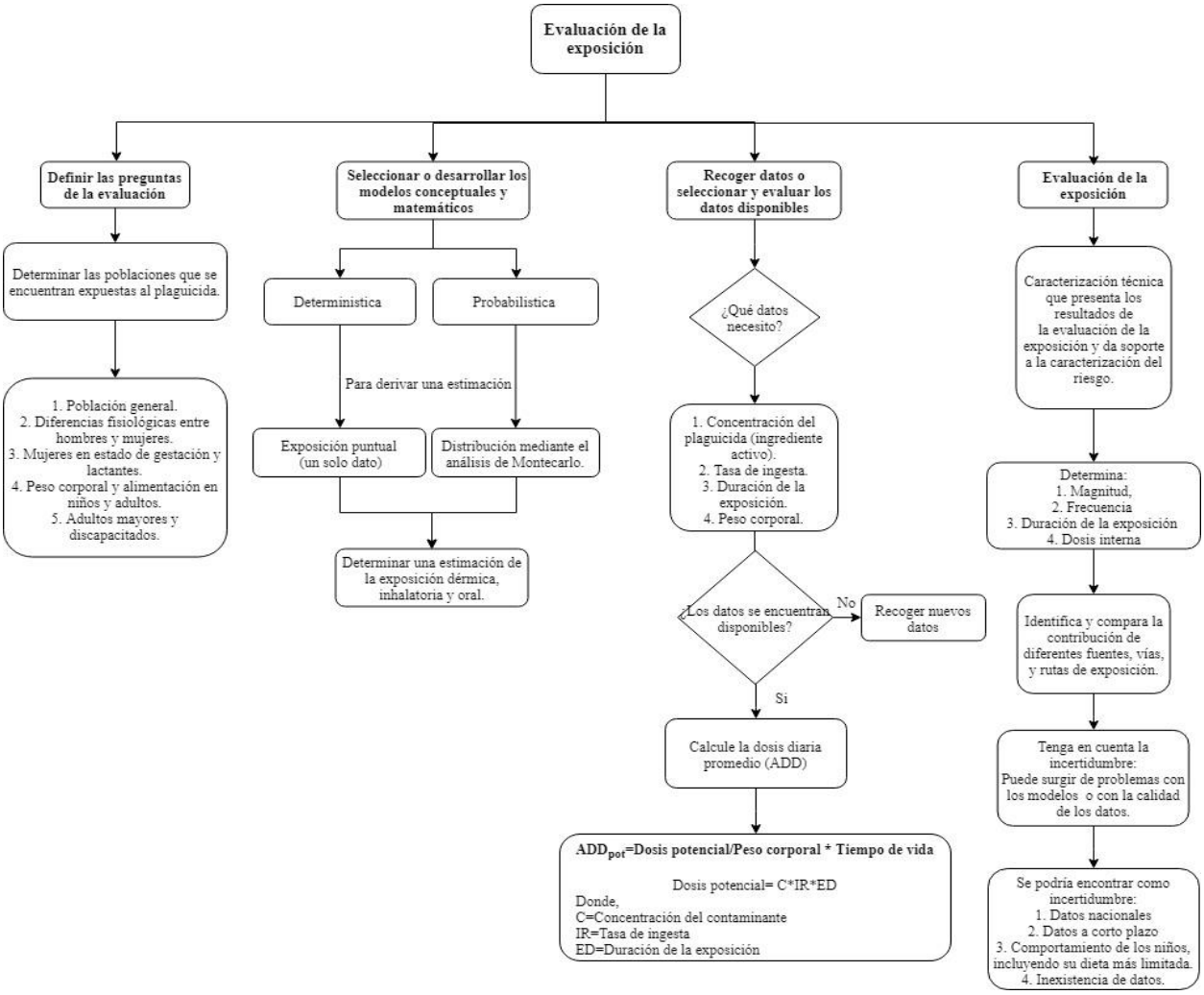

Figura 10. Evaluación de la exposición

Fuente: Adaptado de US EPA 1997, 2005.

8. Caracterización del Riesgo

La caracterización del riesgo debe ser realizada en forma tal que sea el sustento y el soporte para la toma de decisiones, debe ser clara, transparente y consistente. La naturaleza de la caracterización del riesgo va a depender de la información y los recursos disponibles y de la aplicabilidad regulatoria de la información sobre el riesgo. Sin embargo, siempre se deben identificar y discutir todos los aspectos importantes relacionados con la determinación de la naturaleza y del grado del riesgo.

Esta sección debe incluir un resumen, que debe estar escrito evitando el uso de terminología técnica, esto con el objetivo de informar a los tomadores de decisiones en el campo de la salud pública y en otros campos y a otros posibles lectores interesados. La caracterización del riesgo reúne la caracterización del peligro, la evaluación dosis respuesta y la evaluación de la exposición, para realizar las estimaciones del riesgo en los diferentes escenarios de exposición de interés. Este análisis, que se realiza después del resumen, generalmente identifica los diferentes escenarios de exposición de interés para la toma de decisiones y presenta los análisis de riesgo relacionados con cada uno.

La caracterización del riesgo presenta un panorama integral y balanceado del análisis de la caracterización del peligro, la evaluación dosis-respuesta y la evaluación de la exposición. Este análisis debe incluir un resumen de la evidencia y los resultados, describiendo la calidad del dato y el nivel de confianza en el que se basaron los estimados de riesgo. Algunas de las características a ser descritas incluyen, pero no deben limitarse a:

- Las restricciones de los datos disponibles y del estado del conocimiento.
- Asuntos científicos relevantes.
- Decisiones importantes de tipo científico que fueron realizadas cuando se presentó una interpretación alternativa de los datos.
- Decisiones tomadas en relación con el uso de datos o con opciones realizadas por defecto.
- Cuando los enfoques alternativos para la evaluación de riesgo tengan significancia biológica, se deben presentar claramente incluyendo las fortalezas y la incertidumbre.

La evaluación de riesgo es un proceso interactivo que crece en profundidad y alcance en etapas, que van desde la priorización, pasando por estimaciones preliminares hasta la

evaluación completa que sustenta la toma de decisiones regulatorias complejas. La elección de opciones por defecto se puede utilizar en cualquiera de estas etapas; sin embargo, son más predominantes en etapas iniciales de “screening” y se usan cada vez menos a medida que se reúnen e incorporan más datos en estadios posteriores de la evaluación. El grado de análisis dependerá de los diferentes hallazgos sobre los que sea necesario basar las decisiones regulatorias.

En general, la caracterización del riesgo debe incluir de forma rutinaria:

- Conclusiones primarias alcanzadas en referencia al peligro, la evaluación dosis respuesta y la evaluación de la exposición, incluyendo las alternativas de significancia biológica.
- La naturaleza de la información clave que sirve como soporte y los métodos analíticos.
- Los estimados de riesgo con su respectivo nivel de incertidumbre, incluyendo el uso de opciones por defecto cuando los datos no están disponibles o son inciertos:

    - Para extrapolaciones lineales, el riesgo por debajo del POD se aproxima usualmente mediante la multiplicación del factor de pendiente por el estimado de la exposición. Para exposiciones por encima del POD, se usa es el modelo dosis respuesta.

    - Para extrapolaciones no lineales, el método de evaluación de riesgo dependerá del procedimiento utilizado. Si se ha determinado una función no lineal de dosis respuesta, esta puede ser empleada con la exposición esperada para estimar el riesgo. Si se ha calculado una RfD o RfC (por sus siglas en inglés), el riesgo se puede expresar como un coeficiente de riesgo (HQ), que se define como la razón del estimado de exposición sobre la dosis de referencia (RfD) o la concentración de referencia (RfC). A partir del coeficiente de riesgo, generalmente se puede inferir si el modo de acción no lineal es relevante al nivel de exposición ambiental en cuestión.

    - La dosis de referencia RfD es un estimado (con una incertidumbre de aproximadamente un orden de magnitud) de la exposición diaria por vía oral en la población humana (incluyendo subgrupos sensibles) que es probable que no genere un riesgo apreciable de efectos adversos a lo largo de la vida. Puede derivarse del NOAEL, LOAEL o de las dosis benchmark, con la aplicación de factores de seguridad que reflejen las limitaciones de

los datos usados. Generalmente se aplican en evaluaciones de riesgo para sustancias no cancerígenas.

- La concentración de referencia RfC es un estimado (con una incertidumbre de aproximadamente un orden de magnitud) de una exposición inhalatoria continua en población humana (incluyendo subgrupos sensibles) que es probable que no genere un riesgo apreciable de efectos adversos a lo largo de la vida. Puede derivarse del NOAEL, LOAEL o de las dosis benchmark, con la aplicación de factores de seguridad que reflejen las limitaciones de los datos usados. Generalmente se aplican en evaluaciones de riesgo para sustancias no cancerígenas.

- Describir el grado de extrapolación de los estimados de riesgo desde los datos observados hasta los niveles de exposición de interés y la implicación de estos en la certeza o incertidumbre de la cuantificación del riesgo. El grado de extrapolación puede ser expresado como margen de exposición (MOE), que se define como la razón entre el POD sobre el estimado de exposición. Un valor de MOE ≥ 100 generalmente indica un nivel bajo de preocupación, mientras que un valor < 100 se considera que genera preocupación.

$$MOE = \frac{\text{POD}}{\text{Exposición}}$$

- Limitaciones y fortalezas relevantes en el análisis de los datos, incluyendo cualquier asunto relacionado con la revisión por pares.
- Comparación con evaluaciones de riesgo similares o que evalúen el mismo problema y que haya sido realizadas por otros.
- Se puede incluir además información relacionada con la distribución (rangos, varianza, percentiles), estimados esperados de riesgo, límites superiores o inferiores (nivel de confianza), caracterización de la incertidumbre del riesgo.

Para la caracterización del riesgo se siguen los parámetros de la (US EPA, 2000; US EPA, 2014)

9. Abreviaciones

- **ADD** Average daily dose/Dosis diaria promedio
- **ANC** Autoridad Nacional Competente
- **AO** Adverse Outcome / Desenlace adverso
- **AOP** The Adverse Outcome Pathway / Vía de evento adverso
- **CAN** Comunidad Andina de Naciones
- **ED** Dosis Efectiva
- **US EPA** Environmental Protection Agency/Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
- **GTAN** Grupo de Trabajo de Alto Nivel de la Comunidad Andina de Naciones
- **IARC** International Agency for Research on Cancer/Agencia Internacional para Investigación en Cáncer
- **INS** Instituto Nacional de Salud de Colombia
- **IPCS** International Programme on Chemical Safety/ Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas
- **KEs** Intermediate Key Events / Eventos Clave Intermedios
- **KER** Key event relationship / Relación Evento Clave
- **LED** Límite inferior
- **MIE** Molecular Initiating Event / Evento inicial molecular
- **MOA** Mode of Action/Modo de Acción
- **MTA** Manual Técnico Andino
- **NOAEL** Nivel de Efecto Adverso no Observado
- **NTP** National Toxicology Program / Programa Nacional de Toxicología
- **OECD** Organisation for Economic Co-operation and Development/Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico

- **POD** Point of Departure/Punto de Partida
- **PQUA** Plaguicida Químico de Uso Agrícola
- **SAR** Structure–Activity Relationship/Relación Estructura-Actividad
- **US EPA** United States Environmental Protection Agency **/** Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

10. Referencias Bibliográficas

Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D, Meek ME, Vickers C, Willcocks D, Farland W. IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. Crit Rev Toxicol. 2006;36(10):781-92.

CAN (Comunidad Andina de Naciones). Decisión 436, Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Lima: Comisión de la Comunidad Andina; 1998.

CAN (Comunidad Andina de Naciones). Resolución 2075 Manual Técnico Andino para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Lima: Secretaría General de la Comunidad Andina; 2019.

CAN (Comunidad Andina de Naciones). Decisión 804 - Modificación de la Decisión 436 (Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola). Lima: Comisión de la Comunidad Andina; 2015.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014 [Citado 2019 Julio 15] Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/pdf/Bookshelf_NBK179276.pdf

COC (Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food). A strategy for the risk assessment of chemical carcinogens. Londres: Department of Health; 2012. COC/G1 – Version 4 [Citado 2019 Julio 12]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/a-strategy-for-the-risk-assessment-of-chemical-carcinogens

COC (Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food). Hazard Identification and Characterisation: Conduct and Interpretation of Animal Carcinogenicity Studies. Oxfordshire: Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards; 2018. [Citado 2019 Julio 12]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/hazard-identification-and-characterisation-animal-carcinogenicity-studies

EFSA (European Food Safety Authority). Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. EFSA Journal. 2017;15(8):4971.

Felter, SP., et al. A proposed framework for assessing risk from less-thanlifetime exposures to carcinogens. Critical Reviews in Toxicology, 2011; 41(6): 507–544.

Gaylor DW, Zheng Q. Risk assessment of nongenotoxic carcinogens based upon cell proliferation/death rates in rodents. Risk Anal. 1996 Apr;16(2):221-5.

Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Journal of the J. Royal Soc. Med. 2015;108(1): 32 - 37.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). Workshop on developing a conceptual framework for cancer risk assessment. Lyon: Meeting Report; 1999.

Murrell, JA., et al. Characterizing dose-response I: critical assessment of the benchmark dose concept. Risk Anal 1998; 18(1):13–25.

National Research Council 2014. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/18764.

OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. Paris: OECD Environment Health and Safety Publications; 2006. ENV/JM/MONO(2007)2 [Citado 2020 Febrero 21]. Disponible en: https://doi.org/10.1787/oecd_papers-v6-art37-en

OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Series on Testing and Assessment No. 417: Toxicokinetics. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris: OECD Publishing; 2010 [Citado 2019 Julio 11]. Disponible en: https://doi.org/10.1787/9789264070882-en

OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Revised Guidance Document on Developing and Assessing Adverse Outcome Pathways. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 184. Paris: OECD Publishing; 2017 [Citado 2019 Julio 25]. Disponible en: https://doi.org/10.1787/2415170X

OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Series on Testing and Assessment No. 453: Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies.

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris: OECD Publishing; 2018 [Citado 2019 Julio 16]. Disponible en: DOI: https://doi.org/10.1787/9789264071223-en

OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Series on Testing and Assessment No. 451: Carcinogenicity Studies. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris: OECD Publishing; 2018a [Citado 2019 Julio 16]. Disponible en: DOI: https://doi.org/10.1787/9789264071186-en

OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Users´ Handbook Supplement to the Guidance Document for Developing and Assessing AOPs. Series on Testing & Assessment No. 233 Series on Adverse Outcome Pathways No. 1. Paris: OECD Publishing; 2018b [Citado 2019 Julio 25]. Disponible en: https://doi.org/10.1787/5jlv1m9d1g32-en.

Sonich-Mullin C, Fielder R, Wiltse J, Baetcke K, Dempsey J, Fenner-Crisp P, Grant D, Hartley M, Knaap A, Kroese D, Mangelsdorf I, Meek E, Rice JM, Younes M; International Programme on Chemical Safety. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis. Regul Toxicol Pharmacol. 2001;34(2):146-52.

Thompson CM, Haws LC, Harris MA, Gatto NM, Proctor DM. Application of the U.S. EPA mode of action Framework for purposes of guiding future research: a case study involving the oral carcinogenicity of hexavalent chromium. Toxicol Sci. 2011 Jan;119(1):20-40.

US EPA (United States Environmental Protection Agency). Health effects test guidelines: OPPTS 870.4300 combined chronic toxicity/carcinogenicity. Washington DC: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances; 1998. EPA/712/C-98/212. [Citado 2019 Julio 16]. Disponible en: http://www.epa.gov/opptsfrs/OPPTS_Harmonized/870_Health_Effects_Test_Guidelines/Series/

US EPA (United States Environmental Protection Agency). Risk Characterization Handbook. Washington DC: Science Policy Council; 2000. EPA 100-B-00-002 [Citado 2019 Julio 11]. Disponible en: https://www.epa.gov/risk/risk-characterization-handbook

US EPA (United States Environmental Protection Agency). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Washington D.C: U.S. Environmental Protection Agency; 2005. EPA/630/P-03/001F [Citado 2019 Julio 11]. Disponible en: https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment

US EPA (United States Environmental Protection Agency). Supplemental guidance for assessing cancer susceptibility from early-life exposure to carcinogens. Washington, DC: Risk Assessment Forum; 2005a. EPA/630/R-03/003F [Citado 2019 Julio 11]. Disponible en: http://www.epa.gov/ncea/raf

US EPA (United States Environmental Protection Agency). Exposure Factors Handbook: 2011 Edition. Washington DC: National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development; 2011. EPA/600/R-09/052F [Citado 2019 Julio 11]. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252

US EPA (United States Environmental Protection Agency). Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making. Washington, DC: Risk Assessment Forum; 2014 EPA/100/R-14/001 [Citado 2019 Julio 11]. Disponible en:https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/hhra-framework-final-2014.pdf

Wolf DC, Cohen SM, Boobis AR, Dellarco VL, Fenner-Crisp PA, Moretto A, Pastoor TP, Schoeny RS, Seed JG, Doe JE. Chemical carcinogenicity revisited 1: A unified theory of carcinogenicity based on contemporary knowledge. Regul Toxicol Pharmacol. 2019 Apr; 103:86-92. doi: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.021

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

www.ins.gov.co

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública
Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas

La salud es de todos

MinSalud