

generación. Hasta la fecha, la prueba más extensamente usada para la inducción de mutación heredable es la prueba del locus específico en ratón, la cual mide la inducción de mutaciones recesivas en siete loci relacionados con el color de la piel y la morfología de la oreja. Aunque esta prueba tiene una gran base de datos comparada con otros ensayos en células germinales, es difícil extrapolar los resultados a los humanos, ya que las mutaciones recesivas pueden aparecer más frecuentemente que las dominantes y el impacto de las mutaciones recesivas no se observa sino después de muchas generaciones.

La información sobre frecuencias de mutaciones inducidas que resultan en alteraciones de la salud en la primera generación, pueden obtenerse a partir de los sistemas en ratón, diseñados para detectar anomalías esqueléticas, cataratas o alteraciones morfológicas generales. Sin embargo, estos ensayos han sido utilizados en un grado relativamente limitado y existe la necesidad de estudios adicionales en células germinales con mutágenos químicos conocidos para caracterizar convenientemente los sistemas de prueba. Ya que habitualmente un gran número de hijos debe ser generado en los sistemas anteriormente descritos, no es posible probar muchas sustancias usando estos sistemas. Para obtener datos de un gran número de sustancias ambientales, será necesario atenerse a otras pruebas para identificar y caracterizar los peligros derivados de las mutaciones genéticas.

Los sistemas de prueba para detectar aberraciones cromosómicas estructurales han sido desarrollados en una variedad de organismos, incluyendo plantas superiores, insectos, peces, aves y varias especies de mamíferos. Muchos de estos ensayos pueden llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo* y ya sea en células germinales o en células somáticas. Los procedimientos disponibles para detectar aberraciones cromosómicas estructurales en células germinales de mamíferos incluyen la medición de translocaciones heredables o de letalidad dominante, así como análisis citogenéticos directos en células germinales y en embriones incipientes de roedores.

Algunas sustancias pueden causar cambios cromosómicos numéricos (es decir, aneuploidía) como su único efecto mutagénico. Estos agentes pueden no ser detectados como mutágenos si se les evalúa solamente en pruebas para daño del ADN, mutaciones de genes o fraccionamiento y reacomodación de cromosomas. Por lo tanto, en la evaluación total de los peligros mutagénicos, es importante considerar pruebas para detectar cambios en el número de cromosomas. Aunque las pruebas para detectar variación en el

número de cromosomas están todavía en una etapa primaria de desarrollo, existen sistemas en diversos organismos tales como hongos, *Drosophila*, células de mamíferos en cultivo y mamíferos completos (por ejemplo, ensayo de pérdida del cromosoma X en ratones). La aneuploidia puede aparecer por alteraciones en varios eventos que afectan al proceso de la meiosis (15, 16). Aunque no están bien entendidos los mecanismos por los cuales aparece la mala segregación, otras estructuras mitóticas, aparte del ADN, pueden ser moléculas "blanco" para al menos algunos mecanismos de mala segregación inducida.

Otras resultantes de daño genético que proporcionan información relativa a la mutagenicidad de una sustancia pueden detectarse por medio de una variedad de sistemas de pruebas. Tales pruebas miden el ADN en células eucarióticas o procarióticas, la síntesis no programada del ADN en células somáticas y germinales de mamíferos, la recombinación mitótica y la conversión de genes en levadura, así como el intercambio de cromátidas hermanas en células somáticas y germinales de mamíferos. Los resultados en estos ensayos son útiles, ya que la inducción de estos daños genéticos a menudo se correlaciona positivamente con el potencial de una sustancia para inducir mutaciones.

En general, para los tres parámetros de daño (es decir, mutaciones puntuales, numéricas y aberraciones estructurales), la Agencia dará mayor importancia a las pruebas realizadas en células germinales que a las realizadas en células somáticas; a las pruebas realizadas *in vivo* que a las realizadas *in vitro*; a las realizadas en eucariotas que a las realizadas en procariotas; y a las de especies mamíferas más que a las realizadas en especies submamíferas. Se han desarrollado sistemas formales de ponderación numérica (17); sin embargo, la Agencia ha llegado a la conclusión de que éstos no acomodan fácilmente variables tales como margen en las dosis, vía de exposición y magnitud de la respuesta.

La Agencia prevé que en ocasiones habrán datos disponibles sobre células somáticas de seres humanos expuestos químicamente (por ejemplo, marcadores citogenéticos en linfocitos periféricos). Cuando esto sea posible, la Agencia utilizará tales datos, en conjunto con las comparaciones de células somáticas y germinales de sistemas experimentales de mamíferos *in vivo*, como un componente para llevar a cabo las evaluaciones de riesgo.

Los sistemas de pruebas mencionados con anterioridad no son los únicos que pueden proporcionar evidencia de mutagenicidad o de efectos relacionados con el ADN. Estos sistemas simplemente se han

presentado para demostrar la diversidad de técnicas disponibles para caracterizar los peligros mutagénicos y para indicar los tipos de datos que la Agencia considerará en su evaluación del potencial mutagénico de un agente químico. La mayoría de los sistemas poseen ciertas limitaciones que deben tomarse en cuenta. La selección y ejecución de las pruebas apropiadas para evaluar los riesgos asociados con la exposición humana a algún mutágeno sospechoso, dependerán de criterios y experiencias científicas sólidas. Se puede necesitar la consultoría de genetistas familiarizados con la sensibilidad y el diseño experimental del sistema de prueba en cuestión. En vista de los rápidos avances en la metodología de las pruebas, la Agencia espera que tanto el número como la calidad de los instrumentos para evaluar el riesgo genético en seres humanos, aumenten con el tiempo. La Agencia vigilará de cerca los progresos en la evaluación de la mutagenicidad y refinará su esquema de evaluaciones de riesgo conforme vayan apareciendo mejores sistemas de prueba.

## II. Evaluación Cualitativa (Identificación del Peligro)

La evaluación del riesgo mutagénico potencial en las células germinales humanas es un proceso de etapas múltiples. La primera de ellas consiste en un análisis de la evidencia en relación con la capacidad de la sustancia para inducir eventos mutagénicos, mientras que la segunda comprende un análisis de su capacidad para producir estos eventos en la gónada del mamífero. Posteriormente se integra toda la información relevante en un esquema que proporciona el peso de la evidencia, el cual presenta la solidez de la información en relación con la capacidad potencial de la sustancia para producir mutaciones en células germinales humanas. Para las sustancias que muestren este potencial, se puede decidir efectuar una evaluación de las consecuencias cuantitativas de la mutación resultante de la exposición humana prevista.

Para la identificación de peligros, es obvio que se desearía tener datos de pruebas en células germinales de mamíferos, tales como la prueba del locus específico en ratón para mutaciones puntuales y las pruebas de translocaciones heredables o las pruebas citogenéticas de células germinales para aberraciones cromosómicas estructurales. Sin embargo, se reconoce que en la mayoría de las instancias tales datos no estarán disponibles y que se necesitarán medios alternativos de evaluación. En tales casos, la

Agencia evaluará la evidencia en relación con la actividad mutagénica del agente y la capacidad de éste para interactuar con el blanco gonadal del mamífero o afectarlo. Cuando exista evidencia de que un agente posee estos dos atributos, es razonable deducir que el agente es un mutágeno potencial de las células germinales humanas.

Si bien los ensayos en células germinales de mamíferos, en la actualidad se llevan a cabo principalmente en animales macho, una sustancia no puede considerarse no mutágena para las células germinales de mamíferos, a menos que se haya demostrado un resultado negativo en ambos sexos. Además, como la mayoría de los ensayos en células germinales de mamíferos son realizados en ratones, cabe destacar que los datos de la radiación ionizante sugieren que el oocito inmaduro del ratón hembra puede no ser un sustituto apropiado para la misma etapa en la hembra humana durante las pruebas de mutagenicidad. Sin embargo, los datos de mutagenicidad tanto en el oocito maduro como en el proceso de maduración en el ratón, pueden proporcionar un modelo útil para la evaluación del riesgo en humanos.

#### A. Actividad Mutagénica

Al evaluar las sustancias en cuanto a su actividad mutagénica, se considerarán varios factores: (1) parámetros de daño genético (por ejemplo, mutaciones de genes, aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas) detectados por los sistemas de prueba, (2) sensibilidad y valor predictivo de los sistemas de prueba para varias clases de compuestos químicos, (3) número de diferentes sistemas de prueba usados para detectar cada parámetro de daño genético, (4) consistencia de los resultados obtenidos en los distintos sistemas de prueba y especies diferentes, (5) aspectos de la relación dosis-respuesta y (6) que las pruebas se realicen de acuerdo con los protocolos de prueba apropiados y concordantes con los seguidos por los expertos en la materia.

#### B. Interacciones Químicas en las Gónadas de los Mamíferos

Las evidencias de la interacción química en la gónada de los mamíferos cubren varios tipos distintos de hallazgos. Cada sustancia bajo estudio necesita ser revisada extensivamente, ya que este tipo de evidencia puede ser parte de pruebas exclusivas de mutagenicidad per se (por ejemplo, reproducción, metabolismo e investigaciones

mecanicistas). Aunque no es posible clasificar claramente cada tipo de información que pueda estar disponible sobre una sustancia, se ilustran dos posibles grupos.

1. Existe una evidencia suficiente de interacción química, al demostrarse que un agente interactúa con el ADN de las células germinales u otros constituyentes de la cromatina o que induce resultantes de daño tales como la síntesis no programada del ADN, el intercambio de cromátidas hermanas o aberraciones cromosómicas en las células germinales.

2. Existe evidencia sugestiva ante el hallazgo de efectos gonadales adversos tales como anomalías espermáticas después de pruebas de toxicidad aguda, subcrónica o crónica, o ante el hallazgo de efectos reproductivos adversos, tales como fertilidad disminuida, que sean consistentes con la interacción de la sustancia química con las células germinales.

### C. Determinación del Peso de la Evidencia

La evidencia de la capacidad de una sustancia para producir mutaciones y aquella para interactuar con el blanco germinal, se integran en un juicio de ponderación de las evidencias respecto a si el agente puede representar un peligro como mutágeno potencial de las células germinales humanas. Toda la información relacionada con lo anterior debe ser evaluada, ya sea indicativa o no de tener un interés potencial. También deberá considerarse en la evaluación cualquier evidencia que pueda existir a partir de seres humanos.

Todas las etapas de las células germinales son importantes al evaluar las sustancias químicas, porque algunas de éstas han mostrado ser activas en etapas postgoniales pero no en las goniales (18). Cuando se den exposiciones en humanos, los efectos sobre las etapas postgoniales deberán ponderarse a través de la sensibilidad relativa y de la duración de las etapas. Las sustancias pueden mostrar efectos positivos respecto a algunos parámetros de daño genético y en algunos sistemas de prueba, pero pueden mostrar respuestas negativas para otros. Cada revisión debe tomar en cuenta las limitaciones que puedan existir en las pruebas y en los tipos de respuestas.

Con el objeto de proporcionar orientación para establecer categorías del peso de la evidencia, se presenta un esquema de

clasificación para ilustrar simplificadaamente la suficiencia de la información en relación al potencial de mutagenicidad para células germinales humanas. No es posible ilustrar todas las combinaciones de evidencias potenciales y se deberá aplicar un razonamiento considerable para lograr conclusiones. Además, ciertas respuestas en las pruebas que no miden resultados mutagénicos directos (por ejemplo, inducción de intercambio de cromátidas hermanas en células germinales de mamíferos) pueden proporcionar una base para trasladar el peso de la evidencia de una categoría inferior a otra superior. Las categorías se presentan en orden descendente según la capacidad de evidencia.

1. Los datos positivos provenientes de estudios de mutagenicidad en células germinales humanas, cuando estén disponibles, constituirán el nivel más alto de evidencia de mutagenicidad en humanos.
2. Los resultados positivos válidos de estudios sobre eventos mutacionales heredables (de cualquier tipo) en células germinales de mamíferos.
3. Los resultados positivos válidos de estudios sobre aberraciones cromosómicas en las células germinales de mamíferos, que no incluyen una prueba intergeneracional.
4. Evidencia suficiente sobre la interacción de una sustancia con células germinales de mamíferos, junto con resultados de pruebas de mutagenicidad positivos y válidos de dos sistemas de ensayo, de los cuales al menos uno debe ser en mamíferos (*in vitro* o *in vivo*). Los resultados positivos pueden ser ambos para mutaciones genéticas o ambos para aberraciones cromosómicas; si uno es para mutaciones genéticas y el otro para aberraciones cromosómicas, los dos deberán provenir de sistemas en mamíferos.
5. Evidencia sugestiva de la interacción de una sustancia con células germinales de mamíferos, junto con la evidencia de mutagenicidad positiva y válida a partir de dos sistemas de ensayo, como se describió anteriormente en el punto 4. Alternativamente, puede haber una evidencia de mutagenicidad positiva menor que la definida en el punto 4, siempre que se combine con una evidencia suficiente de interacción de una sustancia con células germinales de mamíferos.

6. Resultados de pruebas de mutagenicidad positivos de menor peso que los del punto 4, combinados con evidencia sugestiva de interacción de la sustancia con células germinales de mamíferos.

7. Aunque no es posible una prueba definitiva de no mutagenicidad, una sustancia podría clasificarse operacionalmente como no mutágena para células germinales de humanos, si las pruebas proporcionan resultados negativos válidos para todos los parámetros de daño genético en cuestión.

8. Evidencia inadecuada en relación ya sea con mutágenos o con la interacción de la sustancia con células germinales de mamíferos.

### III. Evaluación Cuantitativa

La sección precedente aborda principalmente los procesos de identificación del peligro, es decir, la determinación de si una sustancia es un mutágeno potencial de las células germinales. A menudo no habrá mayores datos disponibles y los juicios deberán basarse principalmente en criterios cualitativos. La evaluación cuantitativa del riesgo es un proceso en dos etapas: determinación del efecto heredable por unidad de exposición (dosis-respuesta) y la relación entre tasa de mutación e incidencia de enfermedad. Ya se han descrito los procesos actualmente aceptados para el cálculo de un incremento en la enfermedad, resultante de aumento en las mutaciones (3,7,8).

La información sobre dosis-respuesta se combina con niveles previstos y con esquemas de exposición humana, con el objeto de obtener una evaluación cuantitativa (caracterización del riesgo).

#### A. Dosis-respuesta

Actualmente, las evaluaciones de dosis-respuesta sólo pueden realizarse usando datos de pruebas *in vivo* sobre células germinales heredables de mamíferos, hasta que se pueda demostrar que otros enfoques puedan tener una predictibilidad equivalente. Los ensayos de locus morfológico específico y de locus bioquímico específico pueden proporcionar datos sobre las frecuencias de mutaciones recesivas inducidas por distintos niveles de exposición a sustancias

y se pueden obtener datos similares para daño cromosómico heredable utilizando la prueba de translocación heredable. Los datos sobre la frecuencia de mutaciones inducidas que causan alteraciones de la salud en la primera generación, pueden obtenerse a partir de sistemas en ratones diseñados para detectar anomalías esqueléticas, cataratas o anomalías morfológicas generales. Los ensayos que detectan directamente efectos en la salud heredables en la primera generación, pueden proporcionar la mejor base para predecir riesgos en la salud humana resultantes de la exposición a un mutágeno. Los datos experimentales sobre frecuencia de mutación inducida se obtienen generalmente a niveles de exposición mucho mayores que los que experimentarán los seres humanos. La evaluación del riesgo en los humanos se obtiene a través de la extrapolación desde la frecuencia de mutación inducida o el efecto fenotípico observado hasta el nivel aproximado de exposición humana prevista. Al realizar estas extrapolaciones, la Agencia dará mayor importancia a los datos provenientes de exposiciones y de tasas de exposición que simulen mayor a aquellas experimentadas por la población humana en estudio.

La Agencia se esforzará en utilizar los modelos de extrapolación más apropiados para el análisis del riesgo y se orientará a través de datos disponibles y consideraciones mecanicistas en esta selección. Sin embargo, se anticipa que para las pruebas que involucran células germinales de mamíferos completos, pocos puntos de dosificación existirán como para definir las funciones de dosis-respuesta. La Agencia está consciente de que, al menos para una sustancia que ha sido probada para determinar mutaciones de células germinales en mamíferos, existen divergencias de la linealidad a exposición y tasas de exposición bajas, de una manera similar a la observada para la radiación ionizante que tiene una transferencia de energía lineal baja (19). La Agencia considerará todos los modelos relevantes para mutaciones cromosómicas y genéticas al realizar las extrapolaciones de dosis bajas y seleccionará el modelo más apropiado. Esta selección será consistente tanto con los datos experimentales disponibles como con el conocimiento actual de los mecanismos mutacionales relevantes.

Un enfoque experimental para la evaluación cuantitativa del riesgo genético, el cual puede tener utilidad en el futuro, utiliza datos de dosimetría molecular en mamíferos completos en conjunto con datos de mutagenicidad y dosimetría de otros sistemas de prueba validados (20). El mamífero completo se utiliza principalmente para

relacionar el nivel de exposición en una vía de administración dada de una sustancia con la dosis en la célula germinal, es decir, el nivel de interacciones entre mutágeno y ADN. Posteriormente, esta información se utiliza en conjunto con los resultados obtenidos en sistemas de prueba de mutagenicidad de los cuales puede derivarse la relación entre la inducción de mutaciones y las interacciones químicas con el ADN. Con las interacciones entre mutágeno y ADN como común denominador, se puede construir una relación entre exposición en mamíferos y la frecuencia de mutación inducida. La cantidad de ligazones de ADN inducidas por un agente químico particular a menudo puede determinarse a niveles de exposición previstos en humanos.

Para algunos eventos mutagénicos, el ADN puede no ser necesariamente el blanco crítico. La interacción de sustancias con otras macromoléculas, tales como la tubulina, la cual está relacionada con la separación de los cromosomas durante la división nuclear, puede conducir a la mala segregación cromosómica. En la actualidad no hay enfoques generales para evaluar la relación de dosis-respuesta en estos tipos de mutaciones. La investigación actualmente en desarrollo deberá proporcionar los medios para realizar evaluaciones futuras en sustancias que causan aneuploidia.

## B. Evaluación de la Exposición

La evaluación de la exposición identifica poblaciones expuestas a sustancias tóxicas; describe su composición y tamaño y presenta los tipos, magnitudes, frecuencias y duraciones de la exposición a las sustancias. Este componente se desarrolla independientemente de los otros componentes de la evaluación de mutagenicidad (2).

## C. Caracterización del Riesgo

Al realizar evaluaciones del riesgo de mutagenicidad, es importante considerar individualmente cada parámetro de daño genético. Por ejemplo, aunque ciertas sustancias que interactúan con el ADN pueden causar tanto mutaciones puntuales como cromosómicas, se espera que la proporción de estos eventos pueda diferir entre sustancias y entre dosis respecto a una misma sustancia. Además, las aberraciones cromosómicas transmisibles son recuperables con

mayor frecuencia en etapas meióticas y postmeióticas de las células germinales, las cuales tienen un margen de vida más breve que las células troncales espermatogónicas. Estas pueden acumular daño genético a través de la vida reproductiva de un individuo. Por estas razones, cuando los datos estén disponibles, la Agencia evaluará los riesgos asociados con todas las resultantes de daño genético lo mejor que sea posible.

Cualquier evaluación de riesgo deberá delinear claramente los aspectos sólidos y débiles de los datos, las suposiciones hechas, las incertidumbres en la metodología, y la base de razonamiento utilizada para llegar a las conclusiones; por ejemplo, vías de exposición similares o distintas y diferencias metabólicas entre humanos y animales de prueba. En la medida de lo posible, las evaluaciones cuantitativas de riesgo deberán expresarse en términos del aumento estimado de enfermedad genética por generación o del aumento fraccional en la tasa basal asumida de mutación espontánea en humanos (7). Ya se han publicado ejemplos de cálculos cuantitativos de riesgo (7,8,21); estos ejemplos pueden ser útiles al realizar evaluaciones cuantitativas de riesgo para mutágenos.

#### IV. Referencias

1. Committee on the Institutional Means for Assessment of the Risks to Public Health. 1983. Risk assessment in the Federal Government: managing the process. Washington, DC: National Academy Press.

2. U.S. Environmental Protection Agency. 1986. Guidelines for estimating exposures. Federal Register.

3. Committee on Chemical Environmental Mutagens. National Academy of Sciences. 1982. Identifying and estimating the genetic impact of chemical mutagens. Washington, DC: National Academy Press.

4. Committee Final Report. 1983. Screening strategy for chemicals that are potential germ-cell mutagens in mammals. Mutat. Res. 114:117-177.

5. Se encuentra disponible una serie de referencias sobre todas las publicaciones de Gene-Tox en TSCA Industry Assistance Office (TS-794), Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460.

6. U.S. Environmental Protection Agency. 1986. Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register.

7. National Research Council. Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. 1972. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. (BEIR I) Washington, DC: National Academy of Sciences.

National Research Council. Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. 1977. Considerations of health benefit-cost analysis for activities involving ionizing radiation exposure and alternatives (BEIR II) Washington, DC: National Academy of Sciences.

National Research Council. Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. 1980. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. (BEIR III) Washington, DC: National Academy of Sciences.

8. United Nations General Assembly, 1958. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official records of the General Assembly. Thirteenth Session. Supplement No. 17 (A/3838). New York: United Nations.

United Nations General Assembly. 1966. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official records of the General Assembly. Twenty-first Session. Supplement No. 14 (A/6314). New York: United Nations.

United Nations General Assembly. 1969. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official records of the General Assembly. Twenty-fourth Session. Supplement No. 13 (Aa/7613) New York: United Nations.

United Nations General Assembly. 1972. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Ionizing radiation: levels and effects. Vol II. Official records of the General Assembly. Twenty-seventh Session. Supplement No. 25 (A/8725). New York: United Nations.

United Nations General Assembly. 1982. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Biological Effects. New York: United Nations.

9. McKusick, V.A. 1983. Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and x-linked phenotypes. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.

10. Crow, J.F., and C. Denniston. 1981. The mutation component of genetic damage. *Science* 212:888-893.

11. Musilova, J., K. Michalova y J. Urban. 1979. Sister chromatid exchanges in patients treated with cytostatics. *Mutat. Res.* 67: 289-294.

12. Strauss, G.H., y R.J. Albertini. 1979. Enumeration of 6 thioguanine-resistant peripheral blood lymphocytes in man as a potential test for somatic cell mutations arising *in vivo*. *Mutat. Res.* 61:353-379.

13. U.S. Environmental Protection Agency. 1983. OTS health effects

test guidelines. EPA 560/6/82-001. Natl. Tech. Inform. Serv. PB82-232984.

14. U.S. Environmental Protection Agency. November 24, 1982. Pesticides registration; proposed data requirements. Federal Register 47:53192-53-203.

15. Parker, D.R. y J.H. Williamson. 1974. Some radiation effects on segregation in *Drosophila*. Genetics 78:163-171.

16. Grell, R.F. 1979. Origin of meiotic nondisjunction in *Drosophila* females. Environ. Health Perspect. 31:33-39.

17. Russell, L.B., C.S. Aaron, F. de Serres, W.M. Generoso, K.L. Kannan, M. Shelby, J. Springer, y P. Voytek. 1984. Evaluation of existing mutagenicity bioassays for purposes of genetic risk assessment. Mutat. Res. 134:143-157.

18. Russell, L.B., R.B. Cumming, y P.R. Hunsicker. 1984. Specific locus mutation rates in the mouse following inhalation of ethylene oxide, and application of results to estimation of genetic risk. Mutat. Res. 129:381-388.

19. Russell, W.L., P.R. Hunsicker, D.A. Carpenter, C.V. Cornett, and G.M. Guin. 1982. Effect of dose fractionation on the ethylnitrosourea induction of specific-locus mutations in mouse spermatogonia. Proc. Natl. Acad. Sci. 79:3592-3593.

20. Lee, W.R. 1979. Dosimetry of chemical mutagens in eukaryote germ-cells. In A. Hollaender and F.J. de Serres, Eds. Chemical mutagens: principles and methods for their detection. Vol. 5, New York: Plenum Press, pp. 177-202.

21. Ehling, U.H., and A. Nefhauser. 1979. Procarbazine-induced specificlocus mutations in male mice. Mutat. Res. 59:245-256.

## Parte B: Respuesta a los Comentarios del Público y del Consejo de Asesoría Científica

Esta sección resume algunos de los aspectos que surgieron entre el público y los comentarios del Consejo de Asesoría Científica (CAC) sobre las Guías Propuestas para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad publicadas el 23 de noviembre de 1984 (49FR 4631). A diferencia de otras directrices publicadas en la misma fecha, las Guías Propuestas contenían una sección detallada que abordaba los comentarios públicos hechos a la proposición original de 1980 (45FR 74984).

Varios de los comentarios recibidos sobre las directrices propuestas en 1984 fueron similares a los recibidos sobre las directrices propuestas en 1980. Dichos comentarios no se abordan en esta ocasión, ya que la posición de la Agencia acerca de tales temas ha sido presentada en las respuestas incluidas en las directrices propuestas de 1984 (49 FR 46315-46316).

Se recibió un total de 44 comentarios en respuesta a las directrices propuestas en 1984: 21 de fabricantes de productos autorizados, 10 de asociaciones, 9 de agencias gubernamentales, 2 de instituciones educativas, 1 de un individuo y 1 de una firma privada de consultoría. Las directrices propuestas y los comentarios del público fueron transmitidos al CAC de la Agencia antes de la revisión pública de las directrices propuestas llevada a cabo el 22 y 23 de abril de 1985. La mayoría de los comentarios fueron favorables y expresaron la opinión de que las directrices propuesta representaban con exactitud el estado del conocimiento existente en el campo de la mutagénesis. Varios participantes ofrecieron sugerencias para la aclaración futura de temas particulares y muchas de ellas han sido incorporadas.

Las dos áreas que recibieron más comentarios sustanciales fueron las secciones concernientes a la Determinación del Peso de la Evidencia y la Dosis-Respuesta. Los comentarios sobre el esquema propuesto para el peso de la evidencia variaron desde la sugerencia de eliminar un esquema formal hasta expandir el esquema para cubrir más configuraciones potenciales de datos. El CAC recomendó un esquema de ordenamiento de ocho categorías para definir niveles de evidencia relacionados con la mutagenicidad de células germinales en humanos. La Agencia ha incorporado este esquema a las Guías. Algunos participantes y el CAC sugirieron que el enfoque de dosimetría molecular para los datos de dosis-respuesta, fuese

presentado como un concepto que pueda ser útil en el futuro más que estar disponible para su uso en el presente. La Agencia está de acuerdo con que la base de datos en el presente está demasiado dispersa como para recomendar una aplicación general de este enfoque a una gran variedad de clases de sustancias y las Guías han sido modificadas para reflejar este criterio. Sin embargo, debería ponerse de relieve que la Agencia apoya fuertemente el desarrollo de metodologías de dosimetría molecular, ya que proporcionan un vínculo tanto sobre la comprensión de las relaciones de dosis-respuesta, como los métodos para estudiar la exposición en humanos. Se han incorporado varios comentarios que sugieren aclaraciones y cambios editoriales y se han ampliado las referencias.

(FR Doc. 86-19602 Archivado 9-23-86; 8:45 am)  
Código de Documento 6560-50-M

**Esta publicación recoge las opiniones de sus autores y no representa necesariamente el criterio ni la política del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ni del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.**

---

La presente publicación se pudo llevar a cabo gracias a la contribución de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, en especial al apoyo del Environmental Criteria and Assessment Office, según contrato No CR812894-01-0

---