

## ***Parte A: Guías para evaluar riesgos carcinogénicos***

### ***I. Introducción***

Esta es la primera revisión de los Procedimientos Provisionales y Guías para las Evaluaciones de Riesgos en la Salud por Carcinógenos Sospechosos (U.S. EPA, 1976; Albert *et al.*, 1977). La urgencia para esta revisión estriba en la necesidad de incorporar a estas Guías los conceptos y enfoques para la evaluación de riesgos carcinogénicos que se han desarrollado durante los últimos diez años. El propósito de estas Guías es el de promover la calidad y la consistencia de las evaluaciones de riesgos carcinogénicos dentro de la EPA e informar a aquellos ajenos a ella acerca de su posición sobre la evaluación de dichos riesgos. Estas Guías enfatizan aspectos generales pero que en la evaluación de riesgos carcinogénicos son fundamentales para los expertos de diversas disciplinas (por ejem. toxicología, patología, farmacología y estadística). La orientación se da en términos generales, ya que la ciencia de la carcinogénesis se encuentra en un estado de rápido avance y los enfoques demasiado específicos pueden volverse obsoletos en poco tiempo.

Estas Guías describen la estructura general que deberá seguirse en el desarrollo de un análisis del riesgo carcinogénico y algunos principios sobresalientes para ser usados en la evaluación de la calidad de los datos y en la formulación de criterios concernientes a la naturaleza y magnitud del peligro de cáncer a partir de carcinógenos sospechosos. La intención de estas Guías es la de permitir suficiente flexibilidad para acomodar nuevos conocimientos y métodos de evaluación según vayan apareciendo. También se reconoce la necesidad de nueva metodología en diversas áreas, tales como en la caracterización de la incertidumbre, a la cual no se hace mención en este documento. Conforme se desarrollen el conocimiento y la metodología de evaluación, estas Guías se revisarán según sea apropiado.

Una base importante para estas Guías la forma un resumen del estado actual del conocimiento en el campo de la carcinogénesis y una declaración de principios científicos amplios, la cual fue desarrollada por la Office of Science and Technology Policy (OSTP, 1985); el formato de estas Guías es similar al propuesto por el National Research Council (NRC) de la National Academy of

Sciences en un libro intitulado "Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process" (Evaluación de Riesgos en el Gobierno Federal: Manejo del Proceso) (CMI, 1983).

Estas Guías deberán usarse dentro del esquema de políticas vigentes en los estatutos aplicables de la EPA y no alteran tales políticas. Proporcionan directrices generales para analizar y organizar los datos disponibles. No implican que uno u otro tipo de datos sean prerequisites para la acción o el control legal, la prohibición o el permiso para el uso de un carcinógeno.

La toma de decisiones en el área normativa incluye dos componentes: evaluación de riesgos y manejo de riesgos. La evaluación de riesgos define las consecuencias adversas para la salud de la exposición a agentes tóxicos. Las evaluaciones de riesgo se deben llevar a cabo independientemente de las consideraciones sobre las consecuencias de la acción reglamentaria. El manejo de riesgos combina la evaluación de riesgos con las directrices de las normas legislativas, junto con consideraciones socioeconómicas, técnicas, políticas y de otro tipo, para llegar a decidir si se controlan las futuras exposiciones a agentes tóxicos sospechosos y en qué medida.

La evaluación de riesgos incluye uno o más de los siguientes componentes: identificación del peligro, evaluación de dosis-respuesta, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo (CMI, 1983).

La identificación del peligro representa una evaluación cualitativa del riesgo, y corresponde a un proceso para determinar si la exposición a un agente tiene el potencial de incrementar la incidencia de cáncer. Para los propósitos de estas Guías, se utilizan tanto los tumores benignos como los malignos en la evaluación del peligro carcinogenico. Este componente responde cualitativamente al interrogante de qué tan probable es que un agente sea carcinógeno en humanos.

Tradicionalmente, la evaluación cuantitativa del riesgo se ha utilizado como un término para incluir la descripción total o parcial de la evaluación de dosis-respuesta, la evaluación de la exposición y la caracterización del riesgo. La evaluación cuantitativa del riesgo puede ser un término global útil en algunas circunstancias, pero generalmente se prefiere la terminología más explícita desarrollada por el MRC. (1983).

La evaluación de dosis-respuesta define la relación entre la dosis

de un agente y la probabilidad de inducción de un efecto carcinogénico. Este componente generalmente implica extrapolación de dosis habitualmente altas administradas en animales o de exposiciones experimentales descritas en estudios epidemiológicos, hacia niveles de exposición previstos en el contacto del agente en el ambiente con los humanos. También incluye consideraciones acerca de la validez de estas extrapolaciones.

La evaluación de la exposición identifica a las poblaciones expuestas al agente, describe su composición y tamaño y presenta los tipos, magnitudes, frecuencias y duraciones de la exposición al agente.

En la caracterización del riesgo, los resultados de la evaluación sobre exposición y sobre dosis-respuesta se combinan para calcular cuantitativamente el riesgo carcinogénico. Como parte de la caracterización del riesgo se presenta: un resumen de los aspectos sólidos y débiles en la identificación del peligro, la evaluación de dosis-respuesta, la evaluación de la exposición y los cálculos de riesgo en la salud pública. También se presentan las principales suposiciones, los criterios científicos y, hasta donde sea posible, los cálculos de las incertidumbres incorporados a la evaluación, distinguiendo claramente entre los hechos, las suposiciones y las políticas científicas.

El National Research Council (NRC, 1983) ha señalado que numerosas interrogantes surgen durante el proceso de evaluación del riesgo y que son imposibles de contestar dado el conocimiento científico actual. Con el objeto de franquear la incertidumbre que existe en estas áreas donde no hay un consenso científico, es preciso elaborar inferencias para asegurar una continuidad en el proceso de evaluación. La OSTP (1985) ha reafirmado esta posición y generalmente ha dejado a las agencias reglamentarias la tarea de articular estas inferencias. De acuerdo con lo anterior, las Guías incorporan juicios (políticas científicas) basados en la evaluación de la información disponible en el presente y en la misión reglamentaria de la Agencia. Las Guías son consistentes con los principios desarrollados por la OSTP (1985), aunque en varias instancias son necesariamente más específicas.

## *II. Identificación de peligros*

### *A. Perspectiva General*

La evaluación cualitativa o sección de la identificación del peligro en la evaluación del riesgo, contiene una revisión de la información biológica y química relevante, teniendo en cuenta si un agente puede o no representar un peligro carcinogénico. Debido a que los agentes químicos rara vez se encuentran en un estado puro y que a menudo son transformados en el cuerpo, la revisión debe incluir la información disponible sobre contaminantes, productos de degradación y metabolitos.

Los estudios se evalúan de acuerdo a consideraciones y a procesos biológicos y estadísticos bien fundamentados. Estos han sido descritos en varias publicaciones (Interagency Regulatory Liaison Group, 1979; OSTP, 1985; Peto et al., 1980; Mantel, 1980; Mantel y Haenszel, 1959; Interdisciplinary Panel on Carcinogenicity, 1984; National Center for Toxicological Research, 1981; National Toxicology Program, 1984; U.S. EPA, 1983a, 1983b, 1983c; Haseman, 1984). Los resultados y conclusiones concernientes al agente, proveniente de distintos tipos de información, ya sea que indiquen respuestas positivas o negativas, son todos incorporados en la determinación del peso de la evidencia. La solidez de la evidencia que apoya un criterio de carcinogenicidad potencial en humanos se presenta en un esquema de estratificación del peso de la evidencia.

### *B. Elementos para la Identificación de Peligros*

La identificación de peligros debe incluir una revisión de la siguiente información, en la medida en que se encuentre disponible.

#### *1. Propiedades físicas-químicas, Vías y Modalidades de Exposición.*

En la medida de lo posible, se deberán describir los parámetros relevantes para la carcinogénesis, incluyendo estado físico, propiedades fisicoquímicas y vehículos de exposición en el ambiente.

## *2. Relaciones de Estructura-Actividad.*

Esta sección debe resumir las correlaciones de estructura-actividad relevantes que apoyen o descarten la predicción del potencial de carcinogenicidad.

## *3. Propiedades Metabólicas y Farmacocinéticas.*

Esta sección debe resumir la información metabólica relevante. Se debe discutir y evaluar críticamente la información sobre aspectos tales como si el agente actúa directamente o requiere conversión a una especie carcinogénica reactiva (por ejemplo, un electrofílico), las vías metabólicas para tales conversiones, las interacciones macromoleculares y el destino final (por ejemplo, transporte, almacenamiento y excreción), así como las diferencias entre especies. Las propiedades farmacocinéticas determinan la dosis efectiva biológicamente pueden ser relevantes para la identificación del peligro y para otros componentes de la evaluación del riesgo.

## *4. Efectos Toxicológicos.*

Se debe hacer un resumen de los efectos toxicológicos distintos a la carcinogenicidad que sean relevantes para la evaluación de ésta (por ejemplo, supresión del sistema inmunitario, alteraciones endócrinas y daño en órganos). Deberán analizarse las interacciones con otras sustancias o agentes y los factores relacionados con el estilo de vida. Las evaluaciones de toxicidad procrónica y crónica, así como los resultados de otras pruebas, pueden proporcionar información relacionada con la evaluación de carcinogenicidad respecto a efectos en órganos "blanco", reacciones fisiopatológicas y lesiones preneoplásicas. También pueden ser útiles los análisis de dosis-respuesta y de tiempo-respuesta sobre estas reacciones.

## *5. Pruebas a Corto Plazo.*

Las pruebas sobre mutaciones puntuales, aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, daño/reparación del ADN y transformación in vitro, proporcionan evidencia de apoyo sobre

carcinogenicidad y pueden aportar información sobre potenciales mecanismos carcinogénicos. Una serie de pruebas para cada uno de los parámetros de daño anteriormente mencionados ayuda a determinar una gama de respuestas al agente.

Las pruebas a corto plazo *in vivo* e *in vitro* que pueden indicar actividad de iniciación y de promoción, también pueden proporcionar evidencia de apoyo para la carcinogenicidad. La falta de resultados positivos en las pruebas a corto plazo para toxicidad genética no proporcionan una base para descartar resultados positivos en estudios a largo plazo en animales.

#### *6. Estudios a Largo Plazo en Animales.*

Actualmente se encuentran publicados varios criterios para juzgar la suficiencia técnica de los estudios de carcinogenicidad (por ejemplo, U.S. Food and Drug Administration 1982; Interagency Regulatory Liaison Group, 1979; National toxicology Program, 1984; OSTP, 1985; U.S. EPA, 1983a, 1983b, 1983c; Feron *et al.*, 1980; Mantel, 1980) y deberán utilizarse para juzgar la aceptabilidad de los estudios individuales. Los estudios de carcinogénesis transplacentaria y multigeneracional, además de los estudios mas convencionales a largo plazo en animales, pueden proporcionar información útil acerca de la carcinogenicidad de los agentes.

Se reconoce que las sustancias que inducen tumores benignos a menudo inducen también tumores malignos, y que con frecuencia los tumores benignos, se transforman en malignos (Interdisciplinary Panel on Carcinogenecity, 1984). La incidencia de tumores benignos y malignos podría ser combinada cuando exista fundamento científico suficiente (OSTP, 1985; Principio 8). Por ejemplo, en general la Agencia considerará la combinación de tumores benignos y malignos como científicamente fundamentada, a menos que los tumores benignos no se consideren con el potencial para transformarse en las malignidades asociadas con el mismo origen histogénico. Si se observa una incidencia aumentada de tumores benignos en ausencia de tumores malignos, en la mayoría de los casos la evidencia se considerará como evidencia limitada de carcinogenicidad.

El peso de la evidencia de que un agente sea potencialmente carcinogénico para los humanos aumenta (1) con el incremento en el número de lugares en los tejidos afectados por el agente, (2) con

el aumento en el número de especies animales, cepas, sexo y en el número de experimentos y dosis que muestren una respuesta carcinogénica; (3) con la presencia de relaciones de dosis-respuesta claramente definidas, así como un alto nivel de significancia estadística en la incidencia de tumores aumentada en grupos tratados, en comparación con grupos control; (4) cuando haya una reducción en el tiempo de aparición del tumor o de la muerte debida al mismo en relación con la dosis y (5) cuando haya un incremento relacionado con la dosis en la proporción de tumores malignos.

Los estudios a largo plazo en animales, ya sea próximos o al nivel de la dosis máxima tolerada (DMT), se usan para asegurar una capacidad adecuada en la detección de la actividad carcinogénica (NTP, 1984; IARC, 1982). Los estudios negativos a largo plazo en animales, con niveles de exposición por encima de la DMT, pueden no ser aceptables si la supervivencia del animal está tan deteriorada que la sensibilidad del estudio queda significativamente reducida por debajo de la de un estudio convencional a largo plazo en animales hecho con exposición al nivel de la DMT. Lo anterior ha sido declarado por la OSTP (1985; Principio 4).

Los efectos carcinogénicos de los agentes pueden estar influidos por respuestas no fisiológicas inducidas en los sistemas modelo (tales como daño extensivo en órganos, desorganización radical de la función hormonal, saturación de las vías metabólicas, formación de cálculos en el tracto urinario, saturación de la reparación del ADN con una pérdida funcional del sistema). Los regímenes de prueba que indiquen estas respuestas deberán evaluarse de acuerdo a su importancia en la respuesta humana a un agente y la evidencia resultante de tal estudio, ya sea positivo o negativo, deberá revisarse cuidadosamente.

Los estudios positivos superiores a la DMT deberán revisarse cuidadosamente para asegurar que las respuestas no se deban a factores que no operan a niveles de exposición inferiores a la DMT. La evidencia que indique que las exposiciones altas alteran las respuestas del tumor a través de mecanismos indirectos, los cuales pueden no estar relacionados con efectos de exposiciones inferiores, deberá tratarse de una manera individual. Según lo señalado por la OSTP (1985), **"La activación metabólica normal de carcinógenos también puede ser alterada y su potencial carcinogénico puede reducirse como consecuencia (de pruebas con dosis altas)".**

Las respuestas carcinogénicas bajo condiciones experimentales deberán revisarse cuidadosamente, ya que se vinculan con la importancia de la evidencia de riesgos carcinogénicos en humanos (por ejem. la aparición de tumores vesiculares en la presencia de litiasis y la implantación de sarcomas locales). La interpretación de los estudios en animales se apoya en la revisión de la toxicidad en órganos "blanco" y en la de otros efectos (por ejemplo, cambios en los sistemas inmunitario y endocrino) que pueden observarse en estudios precrónicos u otros estudios toxicológicos. Los cambios en el tiempo y los relacionados con la dosis en la incidencia de lesiones preneoplásicas también pueden ser útiles en la interpretación de estudios en animales.

Los agentes que son positivos en experimentos a largo plazo en animales y que muestran también evidencia de actividad promotora o cocarcinogénica en pruebas especializadas, deberán considerarse como carcinógenos completos, a menos que haya evidencia de lo contrario, porque actualmente es difícil determinar si un agente es solamente promotor o cocarcinogénico. Los agentes que muestren resultados positivos en pruebas especiales para la iniciación, la promoción o la cocarcinogenicidad y ninguna señal de respuesta neoplásica en estudios en animales a largo plazo bien diseñados y realizados, deberán considerarse en base a un criterio individual.

Para evaluar la carcinogenicidad, lo fundamental es la comparación de la respuesta tumoral en animales dosificados con la de animales de control, contemporáneamente emparejados. Sin embargo, los datos históricos de control a menudo son valiosos y podrían utilizarse junto con los datos concurrentes de control en la evaluación de respuestas carcinogénicas (Haselman *et al*, 1984). Para la evaluación de tumores infrecuentes, incluso las menores respuestas tumorales pueden ser significativas al compararse con los datos históricos. La revisión de los datos de tumores en sitios con antecedentes de incidencia espontánea alta requiere de una consideración especial (OSTP, 1985; Principio 9). Por ejemplo, una respuesta que es significativa con respecto al grupo experimental de control puede volverse cuestionable si los datos históricos de control indican que este grupo ha tenido previamente una incidencia inesperadamente baja (NTP, 1984).

Por varias razones, hay puntos de vista científicos ampliamente divergentes (OSTP, 1985; Ward *et al*, 1979a, b; Tomatis, 1977;

Nutrition Foundation, 1983) acerca de la validez de los tumores en hígado de ratón como un indicador de carcinogenicidad potencial en humanos, cuando tales tumores aparecen en cepas con antecedentes de incidencia espontánea alta y cuando constituyen la única respuesta tumoral a un agente. Estas Guías asumen la posición de que, cuando la única respuesta tumoral se da en hígado de ratón y si se reúnen otras condiciones para una clasificación de evidencia "suficiente" en estudios en animales (por ejem. estudios de replicación, malignidad; ver sección IV), los datos deberán considerarse como evidencia "suficiente" de carcinogenicidad. Queda entendido que esta clasificación podría cambiarse, de acuerdo a un criterio individual, a una de tipo "limitado" si el caso lo ameritase, cuando se observen factores tales como los siguientes: una mayor incidencia de tumores sólo en el grupo con más altas dosis y/o sólo al final del estudio; ningún aumento significativo relacionado con la dosis en la proporción de tumores malignos; la aparición de tumores que sean en su mayoría benignos; ningún acortamiento relacionado con la dosis en el tiempo de aparición de tumores; resultados negativos o no concluyentes de una variedad de pruebas a corto plazo para actividad mutagénica; la aparición de tumores en exceso sólo en uno de los sexos.

Los datos de todos los estudios a largo plazo en animales deberán considerarse en la evaluación de carcinogenicidad. Una respuesta carcinogénica positiva en una especie, cepa o sexo generalmente no se descartará por surgir resultados negativos en otra especie, cepa o sexo. Los estudios de replicación negativa que son esencialmente idénticos a un estudio positivo en todos los otros aspectos, pueden sugerir que los resultados positivos sean espurios.

La evidencia de una acción carcinogénica deberá basarse en la observación de respuestas tumorales estadísticamente significativas en órganos o tejidos específicos.

El análisis estadístico apropiado deberá basarse en datos de estudios a largo plazo para ayudar a determinar si los efectos están relacionados con el tratamiento o si posiblemente se deben al azar. Esto deberá al menos incluir una prueba estadística de tendencia, incluyendo el ajuste apropiado para las diferencias en supervivencia. El valor que ha de darse al nivel de significancia estadística (el valor  $p$ ) y a otros elementos de información dis-

ponibles, está sujeto a un criterio científico general. Un exceso estadísticamente significativo de tumores de todos los tipos en el conjunto, en ausencia de un aumento estadísticamente significativo de algún tipo de tumor en particular, deberá considerarse como evidencia mínima de acción carcinogénica, a menos que haya razones convincentes para considerar lo contrario.

## *7. Estudios en Humanos*

Los estudios epidemiológicos proporcionan información muy particular sobre respuestas en humanos que han estado expuestos a carcinógenos sospechosos. Los estudios de epidemiología descriptiva son útiles para generar hipótesis y proporcionar datos de apoyo, pero rara vez pueden usarse para llegar a inferencias causales. En cambio, los estudios epidemiológicos analíticos del tipo de casos y controles o del tipo de cohortes, son especialmente útiles para evaluar riesgos en humanos expuestos.

Los criterios para determinar la idoneidad de los estudios epidemiológicos están bien establecidos. Estos incluyen factores tales como la selección y la caracterización apropiada de los grupos expuestos y de control, la duración adecuada y la calidad del seguimiento, la identificación y la caracterización apropiada de los factores confusos y de los sesgos, la adecuada consideración de los efectos de latencia, la verificación válida de las causas de morbilidad y muerte y la capacidad que se tenga para detectar efectos específicos. Si fuese posible contar con el instrumento estadístico para detectar un resultado apropiado, éste deberá incluirse en la evaluación.

La solidez de la evidencia epidemiológica de carcinogenicidad depende, entre otras cosas, del tipo de análisis y de la magnitud y especificidad de la respuesta. El peso de la evidencia aumenta rápidamente con el número de estudios adecuados que muestren resultados comparables en poblaciones expuestas al mismo agente bajo condiciones distintas.

Es conveniente tener en cuenta que los estudios epidemiológicos son per se capaces de detectar solamente grandes incrementos comparativos en el riesgo relativo de cáncer.

Los resultados negativos de tales estudios no pueden probar la ausencia de acción carcinogénica; sin embargo, los resultados

negativos de un estudio epidemiológico bien diseñado y bien realizado, que contiene datos útiles sobre exposición, pueden servir para definir los límites superiores del riesgo. Son útiles si la evidencia en animales indica que el agente es potencialmente carcinógeno en humanos.

### C. Peso de la Evidencia

La evidencia de que provoque posible carcinogenicidad en humanos proviene principalmente de dos fuentes: las pruebas a largo plazo en animales y las investigaciones epidemiológicas. Los resultados de estos estudios se complementan con la información disponible de pruebas a corto plazo, estudios farmacocinéticos, estudios sobre metabolismo comparativo, relaciones de estructura-actividad y otros estudios toxicológicos relacionados. La cuestión acerca de qué tan probable es que un agente sea un carcinógeno humano deberá responderse dentro del esquema de criterios para determinar el peso de la evidencia. Estos criterios incluyen consideraciones respecto a la calidad e idoneidad de los datos, además de los tipos y la consistencia de las respuestas inducidas por un carcinógeno sospechoso. Hay tres pasos principales para caracterizar el peso de la evidencia de carcinogenicidad en humanos: (1) Determinación de la evidencia por separado a partir de estudios en humanos y de estudios en animales, (2) combinación de los datos obtenidos en los dos tipos de determinaciones mencionadas en un indicador global del peso de la evidencia de carcinogenicidad en humanos y (3) evaluación de toda la información de apoyo para determinar si el peso de la evidencia global debiera modificarse.

La EPA ha desarrollado un sistema para estratificar el peso de la evidencia (ver sección IV). Esto no significa que esta clasificación deba ser aplicada rigurosa o mecánicamente. En varios puntos de la discusión anterior, la EPA ha enfatizado la necesidad de un criterio general y balanceado respecto a la totalidad de la evidencia disponible. En el caso particular de sustancias que han sido bien estudiadas, la base de datos científicos tendrá una complejidad tal que no podrá abarcarse a través de ningún sistema de clasificación. Por lo tanto, la sección de identificación del peligro deberá incluir un resumen descriptivo de los aspectos sólidos y débiles de la evidencia, así como su clasificación dentro del esquema de la EPA.

El sistema de clasificación de la EPA es, en general, una adaptación del enfoque de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, 1982) para clasificar el peso de la evidencia de los datos en humanos y datos en animales. El sistema de clasificación de la EPA para la caracterización del peso de la evidencia global de carcinogenicidad (en animales, humanos y otros datos de apoyo) incluye:

- Grupo A - Carcinogénico para Humanos;
- Grupo B - Probablemente Carcinogénico para Humanos;
- Grupo C - Posiblemente Carcinogénico para Humanos;
- Grupo D - No Clasificable como Carcinogénico para Humanos;
- Grupo E - Evidencia de no Carcinogenicidad para Humanos.

Para la clasificación de estudios en humanos y en animales, se han hecho las siguientes modificaciones al enfoque de la IARC:

**Para estudios en humanos:**

- (1) La observación de una asociación estadísticamente significativa entre un agente y tumores benignos que amenazan la vida de los humanos, se incluye en la evaluación de riesgo para humanos.
- (2) Se añade una clasificación de “no hay datos disponibles”.
- (3) Se añade una clasificación de “no hay evidencia de carcinogenicidad”.

Esta clasificación indica que no se encontró asociación entre la exposición y el riesgo aumentado de cáncer en estudios epidemiológicos analíticos independientes bien diseñados y realizados.

**Para estudios en animales:**

- (1) Un aumento en la incidencia aumentada de tumores benignos y malignos combinados, se considerará como evidencia suficiente de carcinogenicidad si se observan los otros criterios que definen la clasificación de evidencia “suficiente” (por ejem. estudios de replicación, malignidad; ver sección IV). Los tumores benignos y malignos se combinarán cuando tengan fundamento científico

suficiente.

(2) Un aumento en la incidencia de tumores benignos solamente, por lo general constituye una evidencia "limitada" de carcinogenicidad.

(3) Un aumento en la incidencia de neoplasmas que aparecen con antecedentes de incidencia espontánea alta (por ejem. tumores hígado de ratón y tumores de pituitaria en algunas cepas de ratas), generalmente constituye una evidencia "suficiente" de carcinogenicidad, pero puede modificarse a "limitada" si lo justifica la información específica disponible sobre el agente.

(4) Se añade una clasificación de "no hay datos disponibles".

(5) Se añade también una clasificación de "no hay evidencia de carcinogenicidad". Esta clasificación operativa incluiría aquellas sustancias para las cuales no hay incidencia aumentada de neoplasmas en por lo menos dos estudios adecuadamente diseñados y realizados en animales, con capacidad y dosis adecuadas en especies diferentes.

#### D. Orientación para la Evaluación de Dosis-Respuesta

La evidencia cualitativa de carcinogénesis deberá discutirse con el propósito de orientar la evaluación de dosis-respuesta. La orientación se deberá dar respecto a las propiedades y limitaciones de los estudios específicos, además de las consideraciones farmacocinéticas que deberán definirse como factores dentro de la evaluación de dosis-respuesta. El método apropiado de extrapolación deberá integrarse como un factor cuando la vía de exposición experimental difiera de la del humano.

Los agentes que queden incluidos en los Grupos A y B de la estratificación de peso de la evidencia de la EPA, deberán considerarse como adecuados para ser sometidos a la evaluación cuantitativa del riesgo. Los agentes que pertenezcan al Grupo C, generalmente se considerarán adecuados para la evaluación cuantitativa del riesgo, pero las apreciaciones a este respecto podrán hacerse de acuerdo a un criterio individual. Los agentes que

queden en los Grupos D y E no deberán someterse a evaluaciones cuantitativas de riesgo.

#### E. Resumen y Conclusión

El resumen deberá presentar todos los hallazgos clave de todas las secciones de la evaluación cualitativa, así como el razonamiento interpretativo que sustenta la conclusión. Deberán exponerse las suposiciones, incertidumbres acerca de la evidencia y otros factores que puedan afectar la relevancia de la evidencia para humanos. La conclusión deberá presentar tanto la clasificación del peso de la evidencia como una descripción que destaque los aspectos más útiles de ésta y que puedan no ser observables a partir de la simple clasificación.